

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
21 octobre 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2004/089951 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 471/04, A61K 31/4188, 31/4353

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/000785

(22) Date de dépôt international : 29 mars 2004 (29.03.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
03/03924 31 mars 2003 (31.03.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **SO-  
CIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'AP-  
PLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)** [FR/FR];  
Société par Actions Simplifiée, 42, rue du Docteur Blanche,  
F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **POITOUT,**  
Lydie [FR/FR]; 2 rue Anatole France, F-94270 Le  
Kremlin Bicêtre (FR). **BRAULT, Valérie** [FR/FR]; 5  
rue de la Ferme de Belleville, F-91190 Gif-Sur-Yvette  
(FR). **SACKUR, Carole** [FR/FR]; 11 rue Jean Beausire,  
F-75004 Paris (FR). **ROUBERT, Pierre** [FR/FR]; 16 rue  
Sarrette, F-75014 Paris (FR). **PLAS, Pascale** [FR/FR]; 1  
Clos de la Marquise, F-92320 Châtillon (FR).

(74) Mandataire : **BOURGOUIN, André; IPSEN** -  
S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 24  
rue Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT,  
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,  
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont re-  
çues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVES AS MELANOCORTIN RECEPTOR AGONISTS

(54) Titre : DERIVES D'IMIDAZO-PYRIDINE COMME AGONISTES DU RECEPTEUR DE LA MELANOCORTINE

(57) Abstract: The invention relates to novel imidazopyridine derivatives, having a good affinity for certain sub-types of the melanocortin receptors, particularly MC4 receptors. The above are particularly of interest for the treatment of pathological states and diseases in which one or several melanocortin receptors are implicated. The invention further relates to pharmaceutical compositions comprising said products.

(57) Abrégé : La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés d'imidazopyridine qui ont une bonne affinité pour certains sous-types de récepteurs des mélanocortines, en particulier des récepteurs MC4. Ils sont particulièrement intéressants pour traiter les états pathologiques et les maladies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des mélanocortines sont impliqués. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits.

WO 2004/089951 A1

JC05 Rec'd PCT/PTO 19 SEP 2005

DERIVES D'IMIDAZO-PYRIDINE COMME  
AGONISTES DU RECEPTEUR DE LA MELANOCORTINE

La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés d'imidazo-pyridine. Ces produits ont une bonne affinité pour certains sous-types de récepteurs des mélanocortines, en particulier des récepteurs MC4. Ils sont particulièrement intéressants  
5 pour traiter les états pathologiques et les maladies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des mélanocortines sont impliqués. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits et leur utilisation pour la préparation d'un médicament.

Les mélanocortines représentent un groupe de peptides qui dérivent d'un même  
10 précurseur, la proopiomélanocortine (POMC), et qui sont structurellement proches : l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'hormone stimulante des mélanocytes  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH), la  $\beta$ -MSH et la  $\gamma$ -MSH (Eipper B.A. et Mains R.E., *Endocr. Rev.* 1980, 1, 1-27). Les mélanocortines exercent de nombreuses fonctions physiologiques. Elles stimulent la synthèse des stéroïdes par la cortico-surrénale et la synthèse d'eumélanine  
15 par les mélanocytes. Elles régulent la prise de nourriture, le métabolisme énergétique, la fonction sexuelle, la régénération neuronale, la pression sanguine et la fréquence cardiaque, ainsi que la perception de la douleur, l'apprentissage, l'attention et la mémoire. Les mélanocortines possèdent également des propriétés anti-inflammatoires et anti-pyrétiques et contrôlent la sécrétion de plusieurs glandes endocrines ou  
20 exocrines telles les glandes sébacées, lacrymales, mammaires, la prostate et le pancréas (Wikberg J.E. et al. *Pharmacol. Res.* 2000, 42, 393-420 ; Abdel-Malek Z.A., *Cell. Mol. Life. Sci.* 2001, 58, 434-441).

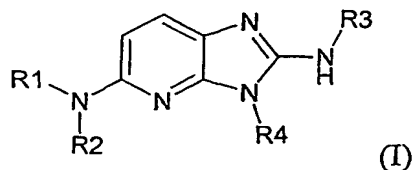
Les effets des mélanocortines sont médiés par une famille de récepteurs membranaires spécifiques à sept domaines transmembranaires et couplés aux protéines G. Cinq  
25 sous-types de récepteurs, nommés MC1 à MC5, ont été clonés et caractérisés à ce jour. Ces récepteurs diffèrent par leur distribution tissulaire et par l'affinité des différentes mélanocortines, les récepteurs MC2 ne reconnaissant que l'ACTH. La stimulation des récepteurs des mélanocortines active l'adénylate cyclase avec production d'AMP

cyclique. Si les rôles fonctionnels spécifiques de chacun des récepteurs ne sont pas totalement élucidés, le traitement de désordres pathologiques ou de maladies peut être associé à une affinité pour certains sous-types de récepteurs. Ainsi l'activation des récepteurs MC1 a été associée au traitement des inflammations, alors que leur blocage  
5 a été associé au traitement de cancers cutanés. Le traitement des troubles de la nutrition a été associé aux récepteurs MC3 et MC4, le traitement de l'obésité par les agonistes et le traitement de la cachexie et de l'anorexie par les antagonistes. D'autres indications associées à l'activation des récepteurs MC3 et MC4 sont les troubles de l'activité sexuelle, les douleurs neuropathiques, l'anxiété, la dépression et les toxicomanies.  
10 L'activation des récepteurs MC5 a été associée au traitement de l'acné et des dermatoses.

Des efforts de recherche sont donc dédiés à la découverte de composés non peptidiques de faibles poids moléculaires, bio-disponibles par voie orale, puissants agonistes ou antagonistes des récepteurs de mélanocortine.

15 Les déposants ont trouvé que les nouveaux composés de formule générale (I) décrits ci-après possèdent une bonne affinité pour les récepteurs des mélanocortines. Ils agissent préférentiellement sur les récepteurs MC4. Lesdits composés, agonistes ou antagonistes des récepteurs des mélanocortines, peuvent être utilisés pour traiter les états pathologiques ou les maladies métaboliques, du système nerveux ou  
20 dermatologiques, dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des mélanocortines sont impliqués tels que les exemples suivants : les états inflammatoires, les troubles de l'homéostasie énergétique, de la prise de nourriture, les désordres pondéraux (l'obésité, la cachexie, l'anorexie), les désordres de l'activité sexuelle (les troubles de l'érection), la douleur et plus particulièrement la douleur neuropathique. On peut également citer  
25 les troubles mentaux (l'anxiété, la dépression), les toxicomanies, les maladies de la peau (l'acné, les dermatoses, les cancers cutanés, les mélanomes). Ces composés peuvent également être utilisés pour stimuler la régénération nerveuse.

L'invention a donc pour objet un composé de formule générale (I)



sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

- 5  $R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ; un radical  $(C_1-C_8)$ alkyle éventuellement substitué par hydroxy ;  $(C_2-C_6)$ alkényle ; un bicycloalkyle ; ou un radical de formule  $-(CH_2)_n-X_1$  ou  $-X-(CH_2)_{n'}-X'_1$  ;

$X$  représente  $-C(O)-$  ou  $-C(S)-NH-$  ;

- 10  $X_1$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle, adamantyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

les radicaux  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_{n_1}-V_1-Y_1$ , halo, nitro et cyano ;

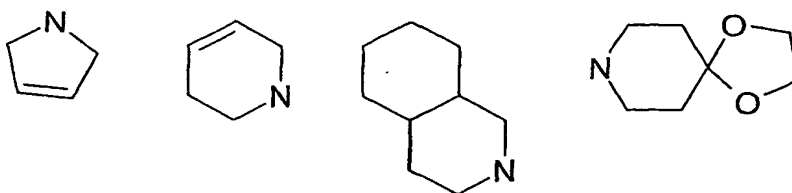
$V_1$  représente  $-O-$ ,  $-S-$  ou une liaison covalente ;

- 15  $Y_1$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, ou aryle ;

$n$  et  $n'$  représentent un entier de 0 à 6 et  $n_1$  un entier de 0 à 2 (étant entendu que lorsque  $n$  est égal à 0, alors  $X_1$  ne représente pas le radical alkoxy) ;

- 20  $X'_1$  représente l'atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ; ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, cyano,  $(C_1-C_6)$ alkyl-carbonyl,  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, et  $(C_1-C_6)$ alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

ou bien  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : hydroxy,  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par hydroxy,  $(C_1-C_6)$ alkoxy-carbonyle,  $-(CH_2)_{n''}-A$ ,  $-C(O)-$  NV<sub>1</sub>'Y<sub>1</sub>', et hétérocycloalkyle ; ou bien  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble un radical de formule :



V<sub>1</sub>' et Y<sub>1</sub>' représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

A représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, cyano,  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, et  $(C_1-C_6)$ alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

$n''$  représente un entier de 0 à 2 ;

$R_3$  représente  $-Z_3$ ,  $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3$ ,  $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_3$  ou  $-C(O)-Z'_3$  ;

$R_{Z3}$  et  $R'_{Z3}$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

$Z_3$  représente  $Z_{3a}$ ,  $Z_{3b}$ ,  $Z_{3c}$ ,  $Z_{3d}$ , ou  $Z_{3e}$  ;

$Z_{3a}$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ou  $(C_2-C_6)$ alkényle ;

$Z_{3b}$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_1-C_6)$ alkylthio,  $(C_1-C_6)$ alkylamino ou di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino ;

$Z_{3c}$  représente un radical aryle ou hétéroaryle ;

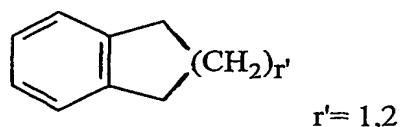
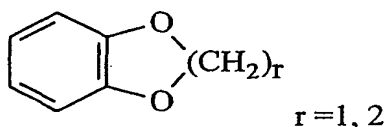
les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, cyano, nitro, azido, oxy ou  $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$  ;

5  $V_3$  représente  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-O(CO)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-NR'_3-SO_2-$ ,  $-NR'_3-$ ,  $-NR'_3-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR'_3-$ ,  $-NH-C(O)-NR'_3-$  ou une liaison covalente ;

$Y_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro,  $(C_1-C_6)$ alkyle et  $(C_1-C_6)$ alkoxy ; ou un radical aryl- $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro,  $(C_1-C_6)$ alkyle et  $(C_1-C_6)$ alkoxy ;

$Z_{3d}$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkoxy-carbonyl, amino-carbonyl,  $(C_1-C_6)$ alkylamino-carbonyl, di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino-carbonyl ;

15  $Z_{3e}$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyl- $C(O)-NH-$ ,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou un radical de formule



les radicaux  $(C_3-C_7)$  cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux oxy ou  $(C_1-C_6)$ alkyle identiques ou différents,

20  $Z'_3$  représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et  $-(CH_2)_p-V'_3-Y'_3$  ;

$V'_3$  représente  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-NR'_3-$ ,  $-NR'_3-C(O)-$ ,  $-NH-C(O)-NR'_3$  ou une liaison covalente ;

$Y_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

$R'_3$  représente l'atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ou  $(C_1-C_6)$ alkoxy ;

$p$ ,  $p'$  et  $p''$  représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

5  $R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R'_4$

$R'_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

10  $W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_{s'}-Z_4$  ;

$Z_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle ;  $(C_2-C_6)$ alkényle ;  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants  $(C_1-C_6)$ alkyle identiques ou différents ; cyclohexène ; hétéroaryle ; aryle  
15 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_{s''}-V_4-Y_4$ , , halo et nitro ;

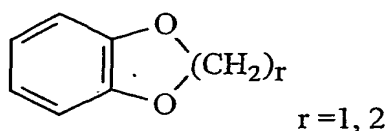
$V_4$  représente -O-, -S-, -NH-C(O)-, -NV $_4'$ - ou une liaison covalente ;

$Y_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou  
20 différents ;

$V_4'$  représente un atome d'hydrogène ou un  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

$s''$  représente un entier de 0 à 4 ;

ou bien  $Z_4$  représente un radical de formule



s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

Dans les définitions indiquées ci-dessus, l'expression halo représente le radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, de préférence chloro, fluoro ou bromo. L'expression alkyle (lorsqu'il n'est pas donné plus de précision), représente de préférence un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle et *tert*-butyle, pentyle ou amyle, isopentyle, neopentyle, 2,2-diméthyl-propyle, hexyle, isohexyle ou 1,2,2-triméthyl-propyle. Le terme (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle désigne un radical alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, tels les radicaux contenant de 1 à 6 atomes de carbone tels que définis ci-dessus mais également heptyle, octyle, 1,1,2,2-tétraméthyl-propyle, 1,1,3,3-tétraméthyl-butyle. Par l'expression alkyle substitué par hydroxy, il faut comprendre toute chaîne alkyle linéaire ou ramifiée, contenant un radical hydroxy positionnée le long de la chaîne ; ainsi pour une chaîne contenant 3 atomes de carbone et un radical hydroxy, on peut donner comme exemple HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>- et CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-.

Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une insaturation (double liaison), comme par exemple vinyle, allyle, propényle, butényle ou pentényle.

Le terme alkoxy désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou isopropyloxy mais également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentyloxy. Le terme alkoxy-carbonyle désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkoxy est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle.



Le terme (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle désigne un système monocyclique carboné saturé comprenant de 3 à 7 atomes de carbone, et de préférence les cycles cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle. L'expression hétérocycloalkyle désigne un système saturé monocyclique ou bicyclique condensé contenant de 2 à 9 atomes de carbone et au moins un hétéroatome. Ce radical peut contenir plusieurs hétéroatomes identiques ou différents. De préférence, les hétéroatomes sont choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote. Comme exemple d'hétérocycloalkyle, on peut citer les cycles contenant au moins un atome d'azote tels que pyrrolidine, imidazolidine, pyrrazolidine, isothiazolidine, thiazolidine, isoxazolidine, oxazolidine, pipéridine, pipérazine, azépane (azacycloheptane), azacyclooctane, diazépane, morpholine, décahydroisoquinoline (ou décahydroquinoline) mais également les cycles ne contenant aucun atome d'azote tels que tétrahydrofurane ou tétrahydrothiophène. Comme illustration de cycloalkyle ou hétérocycloalkyle substitué par oxy, on peut citer par exemple pyrrolidinone et imidazolidinone.

Le terme bicycloalkyle désigne un système bicyclique hydrocarboné saturé non condensé contenant de 5 à 9 atomes de carbone, tel que bicyclo-heptane comme par exemple bicyclo[2,2,1]heptane, ou bicyclo-octane comme par exemple bicyclo[2,2,2]octane ou bicyclo[3,2,1]octane. Le terme hétérobicycloalkyle désigne un système bicyclique hydrocarboné saturé non condensé contenant de 5 à 8 atomes de carbone et au moins un hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène et le soufre. Comme exemple d'hétérobicycloalkyle, on peut citer les aza-bicycloheptane et aza-bicyclooctane tels que 7-aza-bicyclo[2,2,1]heptane, 2-aza-bicyclo[2,2,2]octane ou 6-aza-bicyclo[3,2,1]octane.

L'expression aryle représente un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, comme par exemple le radical phényle, naphtyle, fluorényle ou anthryle. L'expression hétéroaryle désigne un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, avec au moins un cycle contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi le soufre, l'azote ou l'oxygène. Comme exemple de radical hétéroaryle, on peut citer les radicaux contenant au moins un atome d'azote tels que pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, thiazolyle, isoxazolyle, oxazolyle, triazolyle, thiadiazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, quinolyle, isoquinolyle, quinoxalinyle, indolyle, dihydroindolyle, benzoxadiazoyle, carbazolyle,

phénoxazinyle mais également les radicaux ne contenant pas d'atome d'azote tels que thiényl, benzothiényl, furyl, benzofuryl, dibenzofuryl, dihydrobenzofuryl, dibenzothiényl, thioxanthényle, ou pyranyle. Le terme aralkyle (arylalkyle) désigne de préférence les radicaux dans lesquels les radicaux aryle et alkyle sont tels que définis  
5 ci-dessus comme par exemple benzyle ou phénéthyle. Comme illustration de radical aryle ou hétéroaryle substitué par oxy, on peut citer par exemple fluorènone, l'acridone, xanthènone, benzothiényl-dione, anthraquinone, thioxanthène, benzocoumarine.

Dans la présente demande également, le radical  $(CH_2)_i$  ( $i$  entier pouvant représenter  $n$ ,  $n'$ ,  $n''$ ,  $n_1$ ,  $p$ ,  $p'$ ,  $p''$ ,  $s$ ,  $s'$  et  $s''$  tels que définis ci-dessus), représente une chaîne  
10 hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, de  $i$  atomes de carbone. Ainsi le radical  $-(CH_2)_3-$  peut représenter  $-CH_2-CH_2-CH_2-$  mais également  $-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH(CH_3)-$  ou  $-C(CH_3)_2-$ .

Selon la présente demande également, lorsqu'un radical a pour formule  $-B-D-E$  avec  $D$  représentant par exemple  $-C(O)-NH-$ , cela signifie que l'atome de carbone de  $-C(O)-$   
15  $NH-$  est lié à  $B$  et l'atome d'azote à  $E$ .

De préférence, l'invention concerne un composé de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que

$R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_8)$ alkyle, un bicycloalkyle ou un radical de formule  $-(CH_2)_n-X_1$  ou  $-X-(CH_2)_n-X'_1$  ;

20  $X$  représente  $-C(O)-$  ou  $-C(S)-NH-$  ;

$X_1$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle éventuellement substitué par un  $(C_1-C_6)$ alkyle, ou hétéroaryle ;

$X'_1$  représente l'atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ou aryle  
25 éventuellement substitué par un  $(C_1-C_6)$ alkyl-carbonyl ;

ou bien  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou

plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_1-C_6)$ alkoxy-carbonyle et  $-(CH_2)_{n''}-A$  ;

A représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo et  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

5  $n''$  représente un entier de 0 à 1 ;

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R'_4$

$R'_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

10  $W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_{s'}-Z_4$  ;

$Z_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_{s''}-V_4-Y_4$  ;

$V_4$  représente  $-O-$  ;

15  $Y_4$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

$s''$  représente un entier de 0 à 4 ;

$s$  et  $s'$  représentent, indépendamment, un entier de 1 à 4 ; ou un sel ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier,

20 et plus particulièrement le composé I comporte au moins une des caractéristiques suivantes :

- le radical cycloalkyle est choisi parmi cyclopropyle, cyclobutyle et cyclohexyle ;
- le radical bicycloalkyle est le bicyclo[2,2,1]heptane ;
- l'hétérobicycloalkyle est le 7-aza-bicyclo[2,2,1]heptane ;

- 11 -

- le radical aryle est le radical phényle ;

- le radical hétéroaryle est le radical furyle ;

- l'hétérocycloalkyle est choisi parmi pipéridine, morpholine et pipérazine ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

- 5 De manière très préférentielle également, l'invention concerne un composé de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que

$R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_8)$ alkyle ou un radical de formule  $-(CH_2)_n-X_1$  ou  $-X-(CH_2)_n-X'_1$  ;

X représente  $-C(O)-$  ;

- 10  $X_1$  représente un radical  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ;

$X'_1$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ;

n représente 0 ou 1 ; n' représente un entier de 0 à 5 ;

ou bien  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants  $(C_1-C_6)$ alkyle identiques ou différents ;

15

et plus particulièrement le radical  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle que représentent  $X_1$  et  $X'_1$  est choisi parmi cyclopropyle, cyclobutyle et cyclohexyle ; et l'hétérocycloalkyle que forment ensemble  $R_1$  et  $R_2$ , est le cycle pipéridine ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

- 20 De manière très préférentielle également, l'invention concerne un composé de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R'_4$

$R'_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

25

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Z_4$  ;

$Z_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$s$  et  $s'$  représentent, indépendamment, un entier de 2 à 4 ;

et plus particulièrement l'hétérocycloalkyle que représente  $R'_4$  est choisi parmi :  
5 pipéridine et morpholine ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

De préférence également, l'invention concerne un composé de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que  $R_3$  représente  $-C(O)-Z'_3$

$Z'_3$  représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi halo et  $-(CH_2)_p-V'_3-Y'_3$  ;

10  $V'_3$  représente  $-O-$  ou une liaison covalente ;

$Y'_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

$p''$  représente un entier de 0 à 2 ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

15 De préférence également, l'invention concerne un composé de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que  $R_3$  représente  $-Z_3$ ,  $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3$  ou  $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_3$  ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

De manière très préférentielle également, l'invention concerne un composé de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que  $R_3$  représente  $-Z_3$  et  $Z_3$  représente  $Z_{3b}$ ,  
20  $Z_{3c}$  ou  $Z_{3e}$  ; et de préférence  $Z_3$  représente  $Z_{3c}$  et  $Z_{3c}$  représente un radical aryle,

et plus particulièrement  $Z_{3c}$  représente un radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro ou  $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$  ;

25  $V_3$  représente  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-NR'_3-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR'_3-$  ou une liaison covalente ;

$R'_3$  représente l'atome d'hydrogène ;

$Y_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

et plus particulièrement également  $Z_{3c}$  représente un radical phényle substitué par un ou  
5 plusieurs substituants identiques ou différents de formule  $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$  ;

$V_3$  représente  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$  ou  $-C(O)-NR'_3-$  ;

$R'_3$  représente l'atome d'hydrogène ;

$Y_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

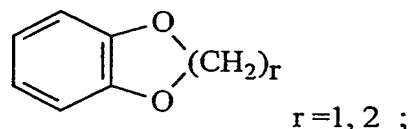
10 De manière très préférentielle également, l'invention concerne des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que  $R_3$  représente  $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3$  et  $Z_3$  représente  $Z_{3d}$  ou  $Z_{3e}$  ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

De manière très préférentielle également, l'invention concerne des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que  $R_3$  représente  $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-$   
15  $(CH_2)_p-Z_3$  et  $Z_3$  représente  $Z_{3c}$ ,  $Z_{3d}$  ou  $Z_{3e}$ ,

et plus particulièrement  $Z_3$  représente  $Z_{3d}$  ou  $Z_{3e}$

$Z_{3d}$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkoxy-carbonyle ou amino-carbonyle ;

$Z_{3e}$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyl- $C(O)-NH-$ , hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par un radical oxy, ou un radical de formule



20 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

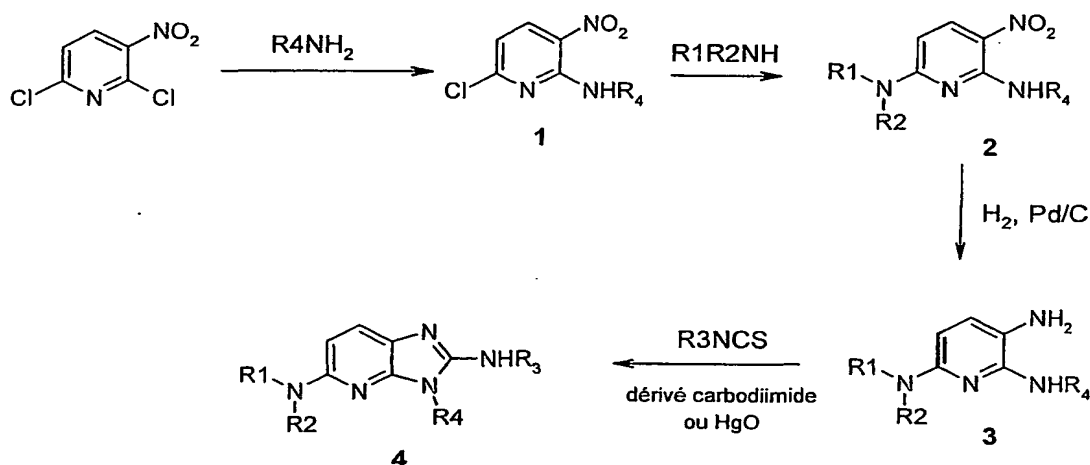
Dans la présente demande, le symbole  $\rightarrow *$  correspond au point de rattachement du radical. Lorsque le site de rattachement n'est pas précisé sur le radical, cela signifie que

le rattachement s'effectue sur un des sites disponibles de ce radical pour un tel rattachement.

Suivant les définitions des groupes variables  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$ , les composés selon l'invention peuvent être préparés en phase liquide selon les différentes procédures A à E

5 décrites ci-dessous.

A. Préparation selon le schéma réactionnel A :



Comme décrit dans le schéma A, le 2,6-dichloro-3-nitropyridine peut être traité par une

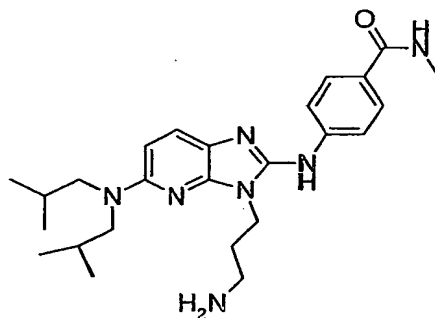
10 amine primaire en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire ou une base inorganique tel que le carbonate de potassium ou césium, dans un solvant aprotique apolaire tel que le toluène à une température voisine de  $20^\circ C$  pendant 3-18 heures pour donner le composé (1). Le dérivé chloré (1) peut réagir avec une

15 amine primaire ou secondaire, en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire ou une base inorganique tel que le carbonate de potassium ou césium, dans un solvant aprotique polaire tel que l'acétonitrile, le diméthylformamide ou l'HMPA à une température de  $20-70^\circ C$  pendant 2-18 heures pour conduire au composé (2). La

20 fonction nitro du composé (2) est réduite par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10 % dans un solvant inerte tel que le méthanol, éthanol, acétate d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température de  $18-25^\circ C$ , pendant 2 à 8 heures pour conduire à la dianiline (3). Le dérivé (3) est ensuite traité par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage supporté sur une résine ou non tel que le diisopropylcarbodiimide ou dicyclohexylcarbodiimide ou la résine

*N*-cyclohexylcarbodiimide *N*-méthyl polystyrène dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, chlorure de méthylène, ou chloroforme à une température de 20-70° C pendant 2 à 72 heures pour conduire au dérivé (4). Alternativement, le dérivé (3) peut être traité par un isothiocyanate dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, chlorure de méthylène, chloroforme ou éthanol à une température de 20-80° C pendant 1-16 heures puis la thiourée résultante peut être traitée par de l'oxyde de mercure (II) jaune en présence d'une quantité catalytique de soufre dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'éthanol pendant 2 à 24 heures à une température de 20-80° C pour conduire à (4).

- 10 Exemple A1 : chlorhydrate de 4-{[3-(3-aminopropyl)-5-(diisobutylamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-methylbenzamide



Etape 1 : *tert*-butyl 3-[(6-chloro-3-nitropyridin-2-yl)amino]propylcarbamate

A la 2,6-dichloro-3-nitropyridine (8 g, 1 éq) en solution dans le toluène (150 ml) sont successivement additionnés le carbonate de potassium (5,4 g, 1,2 éq) et le *tert*-butyl-*N*(2-aminopropyl)carbamate (6,8 g, 1 éq). Après 6 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C puis additionné d'eau (80 ml) et de dichlorométhane (200 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du solide obtenu, par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 7 :3), donne le composé attendu sous forme d'un solide jaune (11,4 g ; 92 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 330,7 ; m/z = 331,1 (MH<sup>+</sup>)



RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,36 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 2,99 (dd, 2H), 3,51 (dd, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,75 (t, 1H).

Etape 2 : *tert*-butyl 3-{{6-(diisobutylamino)-3-nitropyridin-2-yl}amino}propylcarbamate

5 A une solution de *tert*-butyl 3-[(6-chloro-3-nitropyridin-2-yl)amino]propylcarbamate (2 g, 1 éq) dans l'acétonitrile (100 ml) sont successivement additionnés le carbonate de potassium (1,31 g, 1,5 éq) et la diisobutylamine (981 mg, 1,2 éq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 5 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris dans le dichlorométhane (200 ml) et l'eau  
10 (90 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu obtenu, par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 7 :3 à 1 :1), donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune (2,46 g ; 95 % rendement).

15 SM/CL : MM calculée = 437,6 ;  $m/z$  = 438,3 (MH $^+$ )

RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0,86 (m, 12H), 1,36 (s, 9H), 1,68 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,98 (dd, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,48 (m, 4H), 6,20 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,85 (t, 1H).

Etape 3 : *tert*-butyl 3-[5-(diisobutylamino)-2-({4-[(méthylamino)carbonyl]phényl}amino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl]propylcarbamate  
20

Dans un tube à hémolyse placé dans un autoclave sont additionnés le *tert*-butyl 3-{{6-(diisobutylamino)-3-nitropyridin-2-yl}amino}propylcarbamate (63 mg) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ éthanol 3 :1 (1,5 ml), et le palladium sur charbon 10 % (7 mg). Après 3 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars)  
25 à une température d'environ 20° C, le mélange est filtré sur célite dans un tube à hémolyse contenant une solution de 4-isothiocyanato-*N*-méthylbenzamide (43 mg, 1,2 éq) dans le tétrahydrofurane (1 ml). Au filtrat ainsi obtenu est additionnée la résine *N*-cyclohexylcarbodiimide-*N*-méthyl-polystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 237 mg, 3 éq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures,

refroidi à température ambiante puis filtré sur fritté et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 1 : 1 à acétate d'éthyle 100 %) donne le composé attendu (53 mg ; 65 % rendement).

5 SM/CL : MM calculée = 551,7 ; m/z = 552,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,88 (d, 12H), 1,36 (s, 9H), 1,83 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 2,76 (d, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 4,15 (t, 2H), 6,34 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,78 (AB, 2H), 7,85 (AB, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,97 (s, 1H).

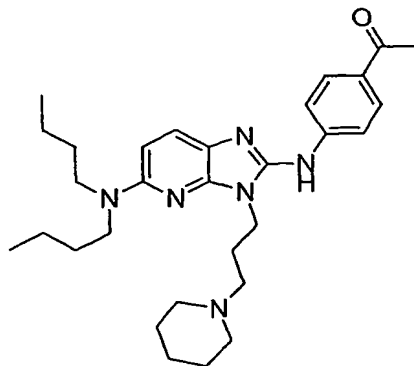
10 Etape 4 : chlorhydrate de 4-{[3-(3-aminopropyl)-5-(diisobutylamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-méthylbenzamide

A une solution de *tert*-butyl 3-[5-(diisobutylamino)-2-({4-[(méthylamino)carbonyl]phényl}amino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl] propylcarbamate (51 mg) dans l'acétate d'éthyle (0,5 ml) est additionnée une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther (1N, 2 ml). Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est  
15 filtré et le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique et séché (50 mg ; 95 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 451,6 ; m/z = 452,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,88 (d, 12H), 2,10-2,19 (m, 4H), 2,79 (d, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 4,40 (t, 2H), 6,55 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,94 (m, 5H), 8,45 (m, 2H).

20 Exemple A2 : chlorhydrate de 1-(4-{[5-(dibutylamino)-3-(3-pipéridin-1-ylpropyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl]amino}phényl)éthanone



Etape 1 : 6-chloro-3-nitro-*N*-(3-pipéridin-1-ylpropyl)pyridin-2-amine

A la 2,6-dichloro-3-nitropyridine (500 mg, 1 éq) en solution dans le toluène (10 ml) sont successivement additionnés le carbonate de potassium (540 mg, 1,5 éq) et la 3-pipéridino-propylamine (420 mg, 1 éq). Après 2 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C puis additionné d'eau (20 ml) et de dichlorométhane (70 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du solide obtenu, par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 3 : 7 à acétate d'éthyle 100 %), donne le composé attendu sous forme d'un solide jaune (473 mg ; 61 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 298,8 ; m/z = 299,1 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 1,37 (m, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 2,34 (m, 6H), 3,55 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,96 (t, 1H).

15 Etape 2 : *N*<sup>6</sup>,*N*<sup>6</sup>-dibutyl-3-nitro-*N*<sup>2</sup>-(3-pipéridin-1-ylpropyl)pyridine-2,6-diamine

A une solution de 6-chloro-3-nitro-*N*-(3-pipéridin-1-ylpropyl)pyridin-2-amine (59 mg, 1 éq) dans l'acétonitrile (3 ml) sont successivement additionnés le carbonate de potassium (54 mg, 2 éq) et une solution de dibutylamine (30 mg, 1,2 éq) dans l'acétonitrile (2 ml). Le mélange est chauffé a reflux pendant 15 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris dans le dichlorométhane (200 ml) et l'eau (90 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu obtenu, par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 1 : 1 à acétate d'éthyle 100 %), donne le composé attendu (73 mg ; 95 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 391,6 ; m/z = 392,2 (MH<sup>+</sup>)

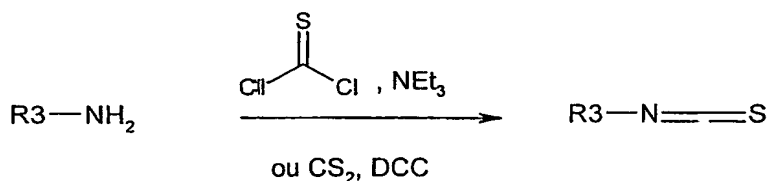
Etape 3 : chlorhydrate de 1-(4-{[5-(dibutylamino)-3-(3-pipéridin-1-ylpropyl)-3H-imidazo [4,5-*b*]pyridin-2-yl]amino}phényl)éthanone

Dans un tube à hémolyse placé dans un autoclave sont additionnés le *N*<sup>6</sup>,*N*<sup>6</sup>-dibutyl-3-nitro-*N*<sup>2</sup>-(3-pipéridin-1-ylpropyl)pyridine-2,6-diamine (70 mg) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ méthanol 3 :1 (2 ml), et le palladium sur charbon 10 % (7 mg). Après 3 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ 20° C, le mélange est filtré sur célite dans un tube à hémolyse contenant une solution de 4-isothiocyanato-*N*-méthylbenzamide (43 mg, 1,2 éq) dans le tétrahydrofurane (1 ml). Au filtrat ainsi obtenu est additionnée la résine *N*-cyclohexylcarbodiimide-*N*-méthyl-polystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 284 mg, 3 éq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures, refroidi à température ambiante puis filtré sur fritté et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane / méthanol 9 :1) donne le composé attendu sous forme de base. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé attendu (72 mg).

SM/CL : MM calculée = 504,7 ;  $m/z$  = 505,2 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,92 (t, 6H), 1,34 (m, 5H), 1,55 (m, 4H), 1,77 (m, 5H), 2,35 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,49 (m, 4H), 4,48 (t, 2H), 6,60 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 8,06 (m, 2H), 10,62 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).

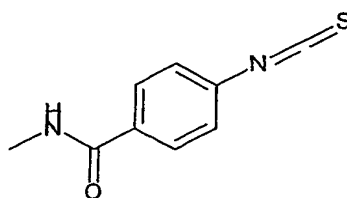
Préparation d'isothiocyanates non commerciaux :



Une amine primaire peut être convertie en isothiocyanate, par traitement avec du thiophosgène en présence d'une base tertiaire telle que la triéthylamine, dans un solvant

aprotique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température de 0-20° C pendant 0,3 à 2 heures, ou alternativement par traitement avec du disulfure de carbone et du cyclohexylcarbodiimide supporté sur une résine ou non dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température de 0-70°C pendant 0,3 à 15 heures.

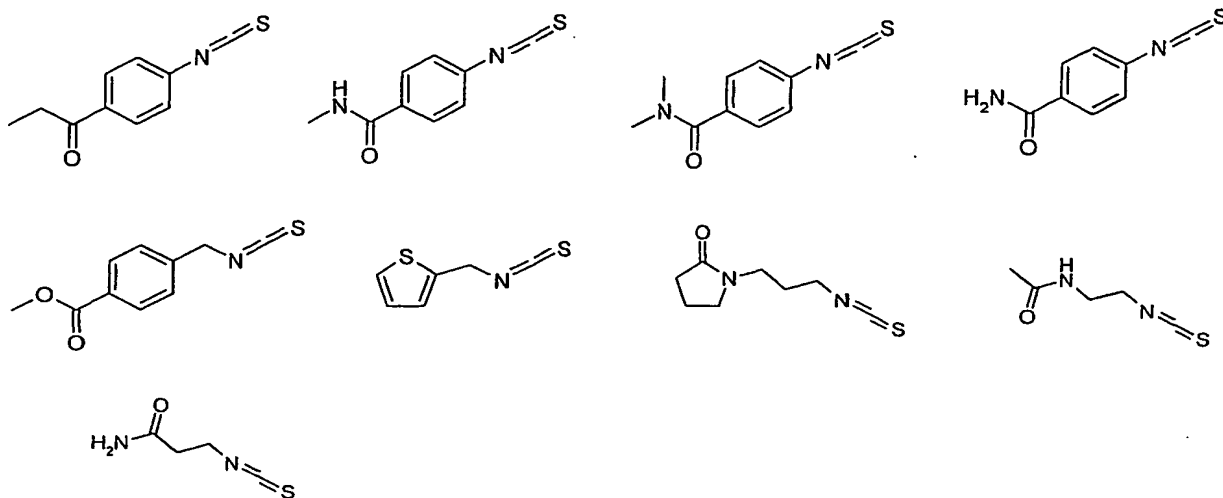
Préparation du 4-isothiocyanato-N-méthylbenzamide :



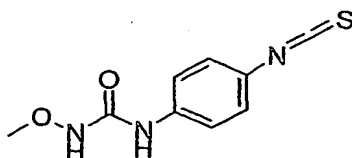
A une solution refroidie à 0° C, de 4-amino-N-méthylbenzamide (2 g, 1 éq) et de triéthylamine (5,6 ml, 3 éq) dans le tétrahydrofurane (260 ml) est additionné goutte à goutte le thiophosgène (1,13 ml, 1,1 éq). Le mélange est agité 30 min à 0° C puis le bain froid est retiré et l'agitation est poursuivie 30 min supplémentaires. Le mélange est additionné d'eau (100 ml) et d'éther diéthylique (250 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques sont réunies, lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange dichlorométhane / éther de pétrole (2,2 g ; 86 % rendement).

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) :  $\delta$  2,77 (d, 3H), 7,51 (AB, 2H), 7,88 (AB, 2H), 8,52 (m, 1H).

Selon la même procédure que celle décrite pour le N-(4-isothiocyanatophényl)acétamide, les isothiocyanates suivants peuvent être préparés :



Préparation de N-(4-isothiocyanatophényl)-N'-methoxyurée :



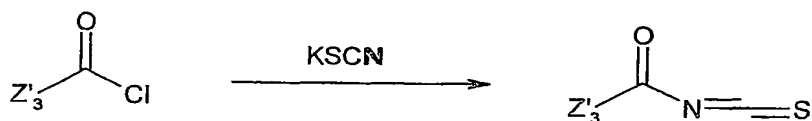
- 5 A une solution refroidie à 0° C de *tert*-butyl 4-aminophénylcarbamate (1,04 g) dans le dichlorométhane anhydre (100 ml) est additionné le carbonyldiimidazole (CDI) (1,62 g, 2 éq). Le mélange est ramené à une température de 20° C et est agité à cette température pendant 15 heures. Au milieu réactionnel refroidi à 0° C sont successivement additionnés la triéthylamine (7 ml, 10 éq) suivie du chlorhydrate de
- 10 *O*-méthylhydroxylamine (4,2 g, 10 éq). Après 3 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est additionné d'eau saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de chloroforme. Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C pour conduire au *tert*-butyl
- 15 4-[[*(*méthoxyamino)*carbonyl*]amino]phénylcarbamate (1,33 g). Une suspension de ce dérivé dans l'acétate d'éthyle est traversée par un flux d'acide chlorhydrique gazeux jusqu'à ce que la réaction soit totale. Le précipité obtenu est filtré puis lavé à l'éther diéthylique et séché pour conduire au chlorhydrate de *N*-(4-aminophényl)-*N'*-méthoxyurée (1 g).

- 22 -

A une solution refroidie à 0° C, de chlorhydrate de *N*-(4-aminophényl)-*N*-méthoxyurée (1 g) et de triéthylamine (3,2 ml, 5 éq) dans le tétrahydrofurane (90 ml) est additionné goutte à goutte le thiophosgène (0,38 ml, 1,1 éq). Le mélange est agité 15 min à 0° C puis est additionné d'eau et d'éther diéthylique. Après décantation et extractions, les phases organiques sont réunies, lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 7:3 à 3:7) donne le composé attendu (630 mg ; 62 % rendement).

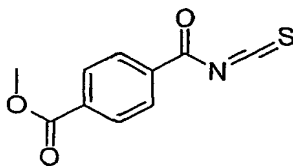
RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 3,61 (s, 3H), 7,34 (AB, 2H), 7,67 (AB, 2H), 9,11 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

Préparation d'acyl-isothiocyanates non commerciaux :



Les acyl-isothiocyanates peuvent être préparés à partir des chlorures d'acides correspondants par traitement avec du thiocyanate de potassium dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile à une température de 0-60° C pendant 0,2-5 heures.

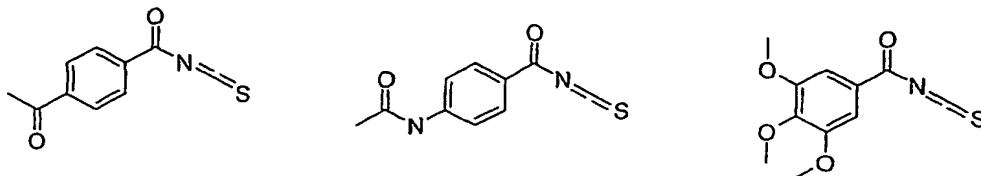
Méthyl-4-isothiocyanatocarbonylbenzoate :



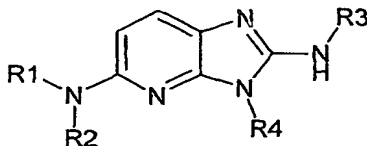
A une solution de méthyl-4-chlorocarbonylbenzoate (2 g) dans l'acétonitrile (30 ml) est additionné le thiocyanate de potassium (1,08 g, 1,1 éq). Après 1 heure d'agitation à environ 20° C, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 1:1) pour donner le composé attendu (2,1 g ; 95 % rendement).

RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3,88 (s, 3H), 8,0 (m, 4H).

Selon la même procédure que celle décrite pour le méthyl-4-isothiocyanatocarbonylbenzoate, les isothiocyanates suivants peuvent être préparés :

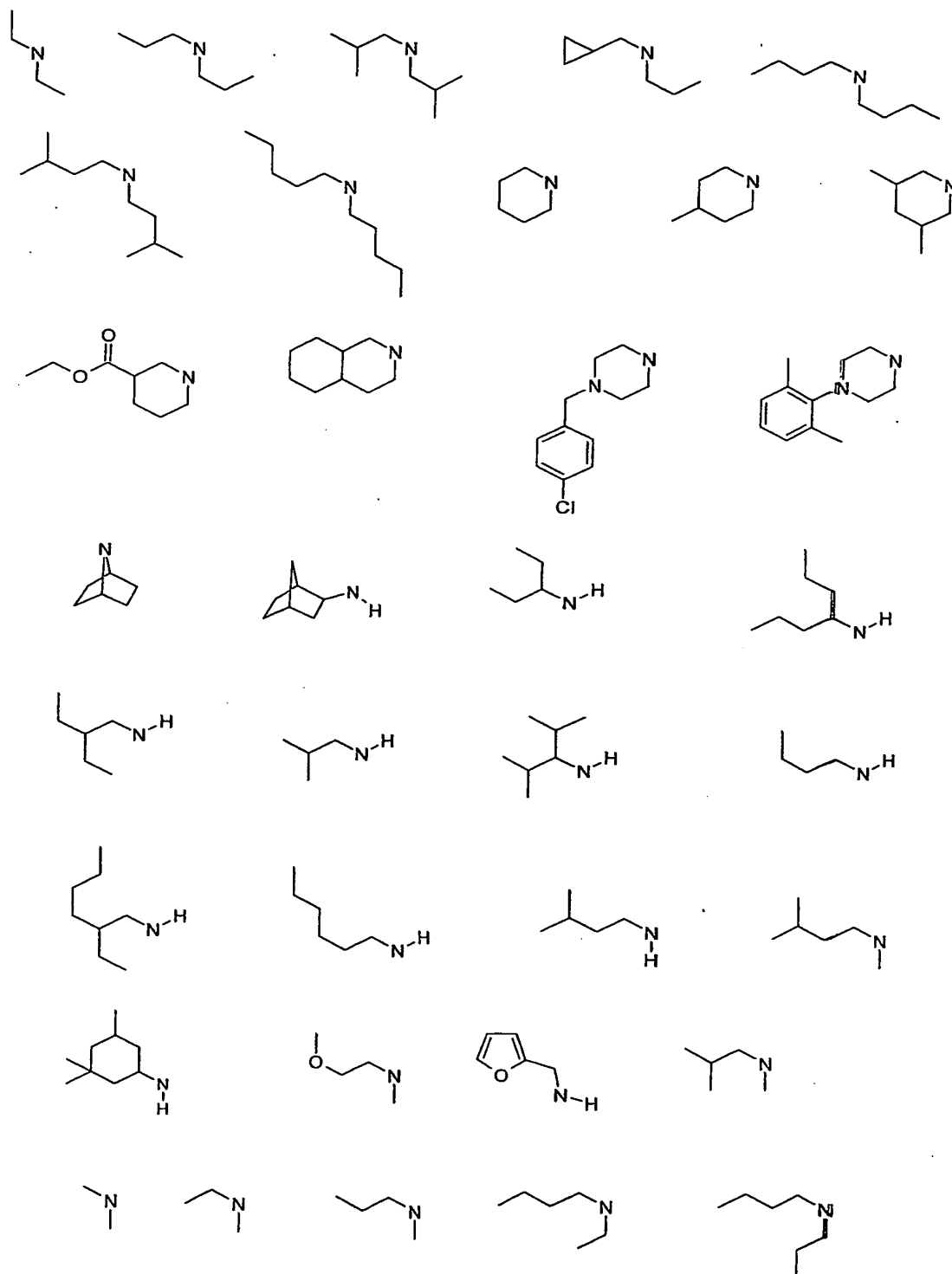


- 5 Selon le schéma réactionnel A et de façon analogue à la procédure décrite pour la synthèse du chlorhydrate de 4-{[3-(3-aminopropyl)-5-(diisobutylamino)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl]amino}-*N*-méthylbenzamide ou du chlorhydrate de 1-(4-{[5-(dibutylamino)-3-(3-pipéridin-1-ylpropyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl]amino} phényl)éthanone, les composés suivants peuvent être préparés :

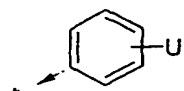




dans lesquels  $R_1R_2N$  représente l'un des radicaux ci-après :



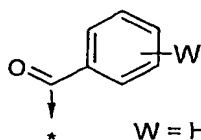
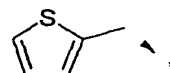
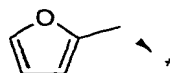
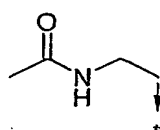
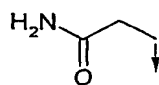
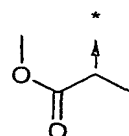
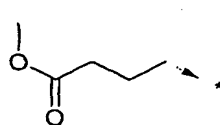
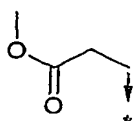
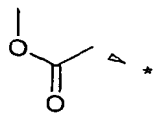
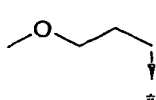
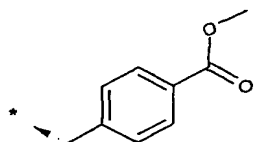
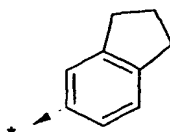
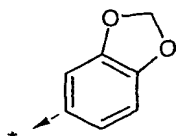
R<sub>3</sub> représente l'un des radicaux ci-après :



1 ou plusieurs substitutions choisies parmi :

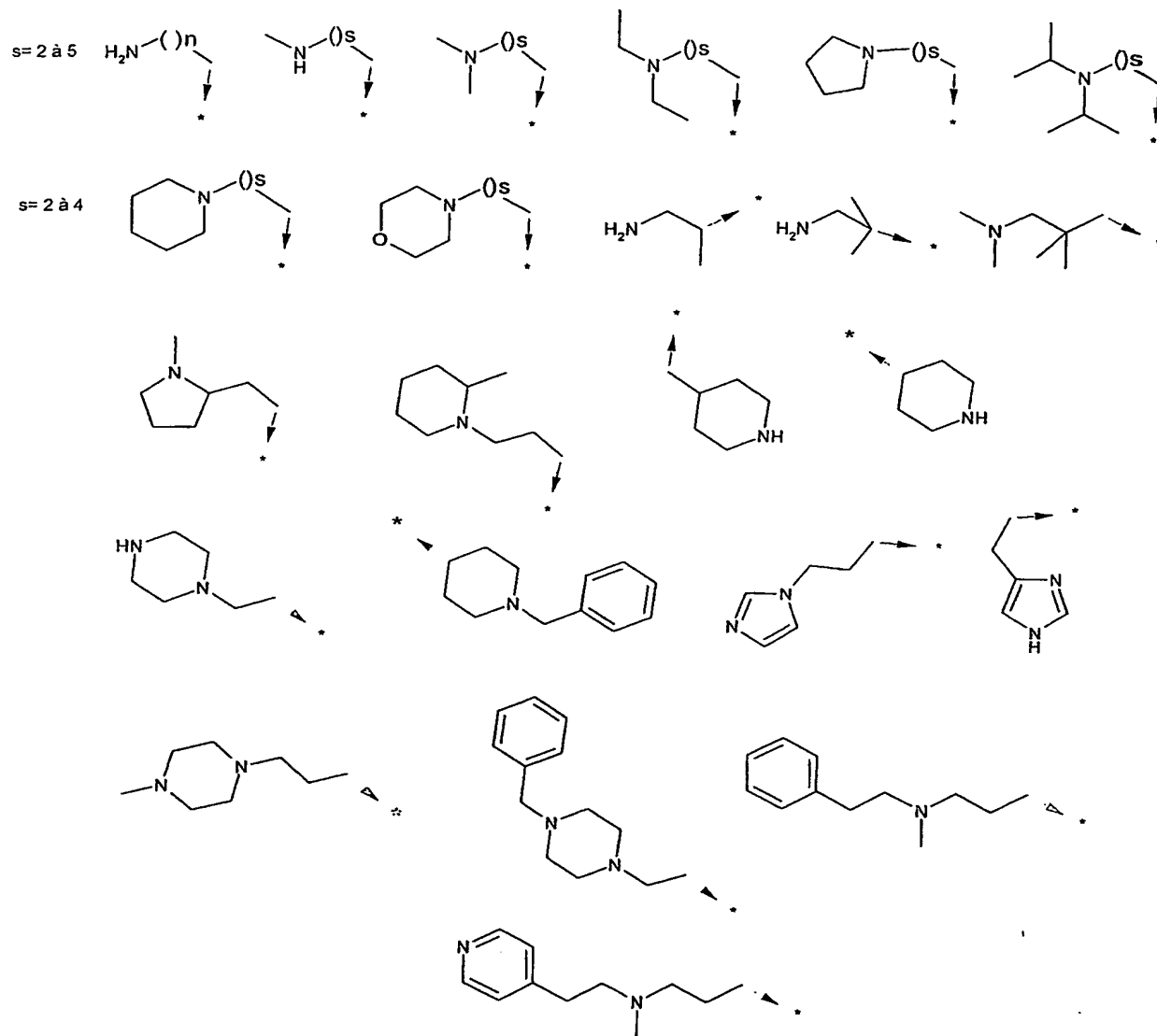
U = H, F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, OMe, SMe, Me, Et, iPr, tBu, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, C(O)OMe, C(O)OEt,

C(O)Me, C(O)Et, NHC(O)Me, C(O)NHMe, C(O)NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NHC(O)NHMe, NHC(O)NHOMe

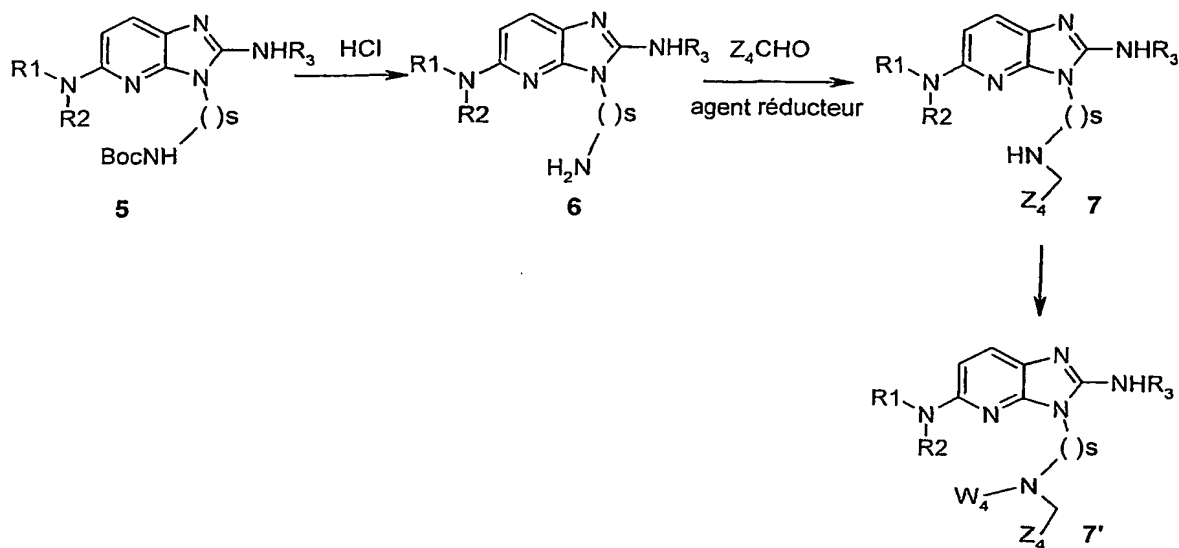


W = H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, Me, OMe, OEt, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, tBu, C(O)Me, C(O)OMe, C(O)NHMe

et  $R_4$  représente l'un des radicaux ci-après :

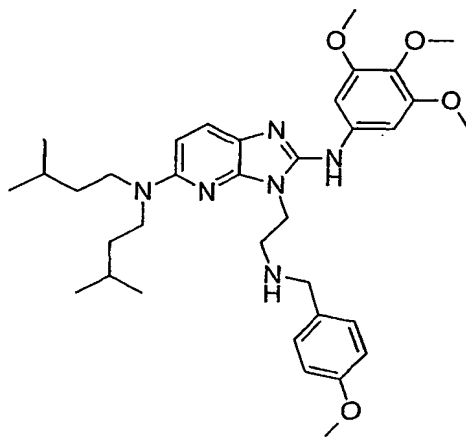


## B. Préparation selon le schéma réactionnel B :



- Comme décrit dans le schéma B, le dérivé (5), préparé selon le schéma réactionnel A peut être traité par un acide organique ou inorganique comme l'acide trifluoroacétique ou l'acide chlorhydrique (aqueux ou sous forme gazeuse) dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane, l'éther diéthylique ou l'acétate d'éthyle à une température de 0-20° C pendant 0,5 à 5 heures, pour conduire à l'amine (6). L'amine (6) peut réagir avec un aldéhyde dans un solvant protique ou aprotique, tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofur ou le méthanol, pendant 1 à 15 heures à une température de 0-50° C. L'imine résultante est ensuite réduite *in situ* par un agent réducteur supporté sur une résine ou non, de préférence le triacétoxyborohydrure de sodium, le cyanoborohydrure de sodium ou borohydrure supporté sur une résine, avec ou sans la présence d'un acide tel que l'acide acétique, à une température de 20 à 50° C pendant une durée de 0,2 à 5 heures, pour conduire au composé (7). L'amine secondaire (7) peut éventuellement subir une seconde amination réductrice dans les mêmes conditions opératoires que celles décrites précédemment pour conduire à l'amine tertiaire (7').

Exemple B1 : 3-{2-[(4-méthoxybenzyl)amino]éthyl}-*N*<sup>5</sup>,*N*<sup>5</sup>-bis(3-méthylbutyl)-*N*<sup>2</sup>-(3,4,5-triméthoxyphényl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2,5-diamine



Etape 1 : *tert*-butyl 2-[(6-chloro-3-nitropyridin-2-yl)amino]éthylcarbamate

5 A la 2,6-dichloro-3-nitropyridine (10,2 g, 1 éq) en solution dans le toluène (200 ml) sont successivement additionnés le carbonate de potassium (8,3 g, 1,2 éq) et le *tert*-butyl-*N*(2-aminoéthyl)carbamate (8 g, 1 éq). Après 4 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C puis additionné d'eau (130 ml) et de dichlorométhane (250 ml). Après décantation et  
10 extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du solide obtenu, par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 7:3), donne le composé attendu sous forme d'un solide jaune (12,5 g ; 79 % rendement).

15 SM/CL : MM calculée = 316,7 ; m/z = 317,1 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 1,34 (s, 9H), 3,19 (dd, 2H), 3,56 (dd, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,68 (t, 1H).

Etape 2 : *tert*-butyl 2-({6-[bis(3-méthylbutyl)amino]-3-nitropyridin-2-yl}amino)éthyl carbamate

A une solution de *tert*-butyl 2-[(6-chloro-3-nitropyridin-2-yl)amino]éthylcarbamate (316 mg, 1 éq) dans l'acétonitrile (10 ml) sont successivement additionnés le carbonate de potassium (207 mg, 1,5 éq) et la diisoamylamine (188 mg, 1,2 éq). Le mélange est  
5 chauffé à reflux pendant 5 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris dans le dichlorométhane (50 ml) et l'eau (15 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C.  
10 La purification du résidu obtenu, par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 9 : 1 à 7 : 3), donne le composé attendu (430 mg ; 98 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 437,6 ; m/z = 438,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,91 (d, 12H), 1,35 (s, 9H), 1,45 (m, 4H), 1,60 (m,  
15 2H), 3,17 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 6,10 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,83 (t, 1H).

Etape 4 : *tert*-butyl 2-{5-[bis(3-méthylbutyl)amino]-  
2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino] -3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-  
3-yl}éthylcarbamate

20 Dans un autoclave sont additionnés le *tert*-butyl 2-({6-[bis(3-méthylbutyl)amino]-3-nitropyridin-2-yl}amino)éthyl carbamate (400 mg, 1 éq) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ éthanol 2 : 1 (60 ml), et le palladium sur charbon 10 % (40 mg). Après 5 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ 20° C, le mélange est filtré sur célite dans un ballon contenant le  
25 3,4,5-triméthoxyphényl- isothiocyanate (248 mg, 1,2 éq). Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C puis le résidu est dilué dans le tétrahydrofurane (50 ml) et la résine *N*-cyclohexylcarbodiimide-*N*-méthyl-polystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 1,92 g, 4 éq) est additionnée. Le mélange est chauffé à reflux pendant 8 heures puis refroidi à température ambiante et filtré sur fritté.

Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane /acétate d'éthyle 9 :1 à 6 :4) donne le composé attendu (324 mg ; 59 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 598,8 ; m/z = 599,4 (MH<sup>+</sup>)

5 RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,93 (d, 12H), 1,28 (s, 9H), 1,45 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 4,17 (t, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,54 (s, 1H).

Etape 5 : 3-(2-aminoéthyl)-*N*<sup>5</sup>,*N*<sup>5</sup>-bis(3-méthylbutyl)-*N*<sup>2</sup>-(3,4,5-triméthoxyphényl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2,5-diamine

10 A une solution de *tert*-butyl 2-{5-[bis(3-méthylbutyl)amino]-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl) amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}éthylcarbamate (300 mg) dans l'acétate d'éthyle (6 ml) est additionnée une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxanne (4N, 3 ml). Après 4 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est filtré. Le solide obtenu est lavé à l'éther  
15 diéthylique. Le chlorhydrate ainsi obtenu est repris dans du dichlorométhane et de l'eau saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme de base libre (237 mg, 95 % rendement).

20 SM/CL : MM calculée = 498,7; m/z = 499,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,93 (d, 12H), 1,45 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 3,35 (t, 4H), 3,61 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 4,10 (t, 2H), 6,23 (d, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,44 (d, 1H).

Etape 6 : 3-{2-[(4-méthoxybenzyl)amino]éthyl}-*N*<sup>5</sup>,*N*<sup>5</sup>-bis(3-méthylbutyl)-*N*<sup>2</sup>-(3,4,5-triméthoxyphényl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2,5-diamine  
25

Une solution de 3-(2-aminoéthyl)-*N*<sup>5</sup>,*N*<sup>5</sup>-bis(3-méthylbutyl)-*N*<sup>2</sup>-(3,4,5-triméthoxyphenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine-2,5-diamine (83 mg, 1 éq) et de *p*-anisaldéhyde (25 mg, 1 éq) dans le dichlorométhane (1,5 ml) est agitée 6 heures à une

température voisine de 20° C. Le mélange est dilué avec du méthanol (2 ml) puis additionné de triacétoxyborohydrure de sodium (70 mg, 2 éq). Après 0,5 heure d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est additionné de dichlorométhane (20 ml) et d'eau saturée en hydrogénocarbonate de sodium (10 ml).

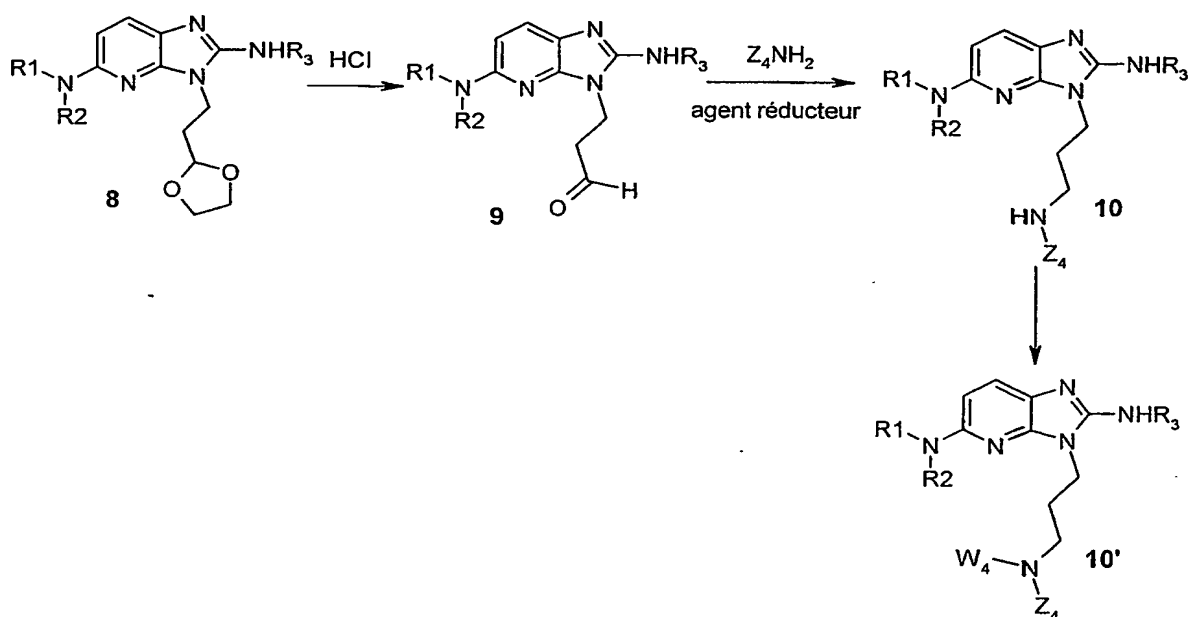
- 5 Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 1 :1 à 2 :8) donne le composé attendu (70 mg, 68 % rendement).

- 10 SM/CL : MM calculée = 618,8 ; m/z = 619,4 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,92 (d, 12H), 1,44 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 3,44 (t, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,70 (m, 8H), 4,19 (t, 2H), 6,23 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,06 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 9,90 (m, 1H).

C. Préparation selon le schéma réactionnel C :

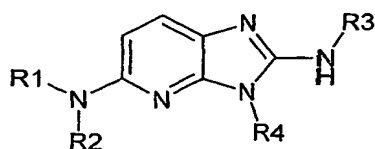
- 15 Les composés (7) pour lesquels s = 3 peuvent également être préparés selon le schéma C suivant :



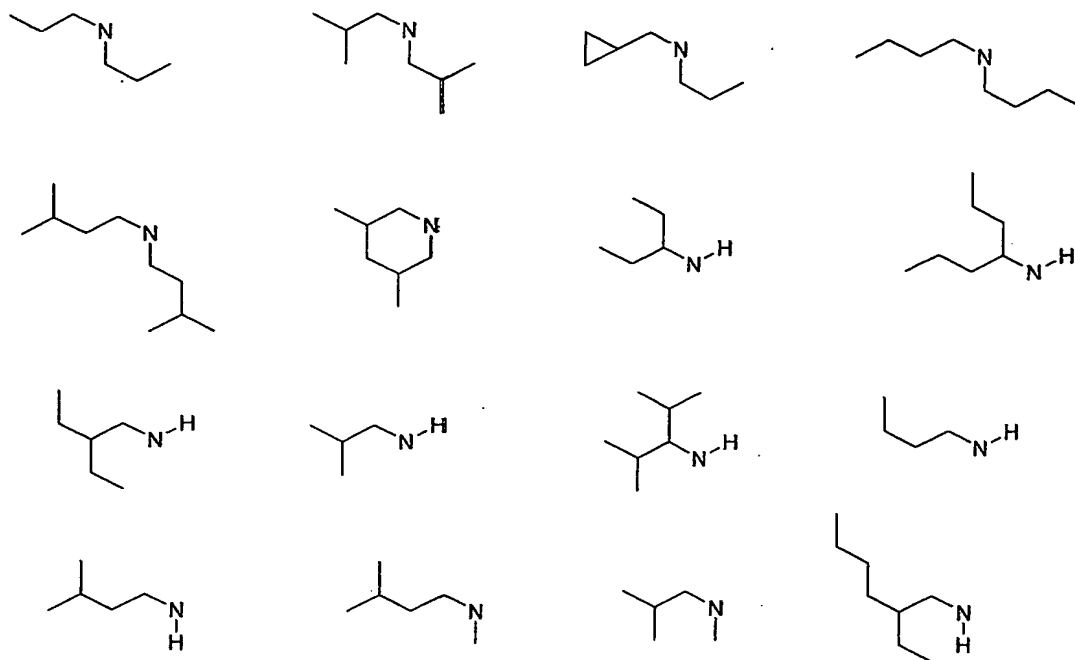


Comme décrit dans le schéma C, le dérivé (8) préparé selon le schéma réactionnel A peut être traité soit par un acide organique tel que le tosylate de pyridinium ou l'acide paratoluènesulfonique dans un solvant aprotique tel que l'acétone en présence d'eau, à une température de 20-70° C pendant 2 à 12 heures, soit par un acide inorganique tel que le chlorure d'hydrogène aqueux dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofuranne à une température de 0-20° C pendant 6 à 18 heures pour conduire au composé (9). L'aldéhyde (9) peut ensuite être traité par une amine dans un solvant protique ou aprotique tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofuranne ou le méthanol pendant 1 à 18 heures à une température de 20° C. L'imine résultante est ensuite réduite *in situ* par un agent réducteur, de préférence le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium, en présence ou non d'un acide tel que l'acide acétique, à une température de 20-50° C pendant une durée de 0,2 à 6 heures, pour conduire au composé (10). L'amine secondaire (10) peut éventuellement subir une seconde amination réductrice dans les mêmes conditions opératoires que celles décrites précédemment pour conduire à l'amine tertiaire (10').

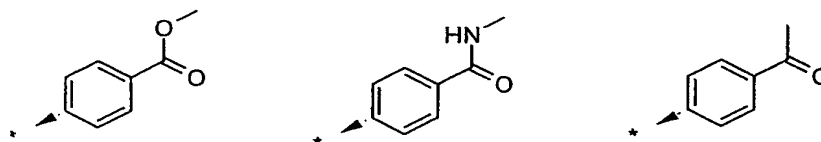
Selon le schéma réactionnel B ou C, les composés suivants peuvent être préparés :



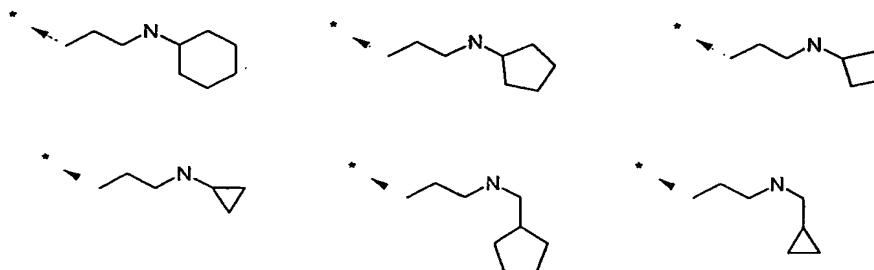
dans lesquels  $R_1R_2N$  représente l'un des radicaux ci-après :



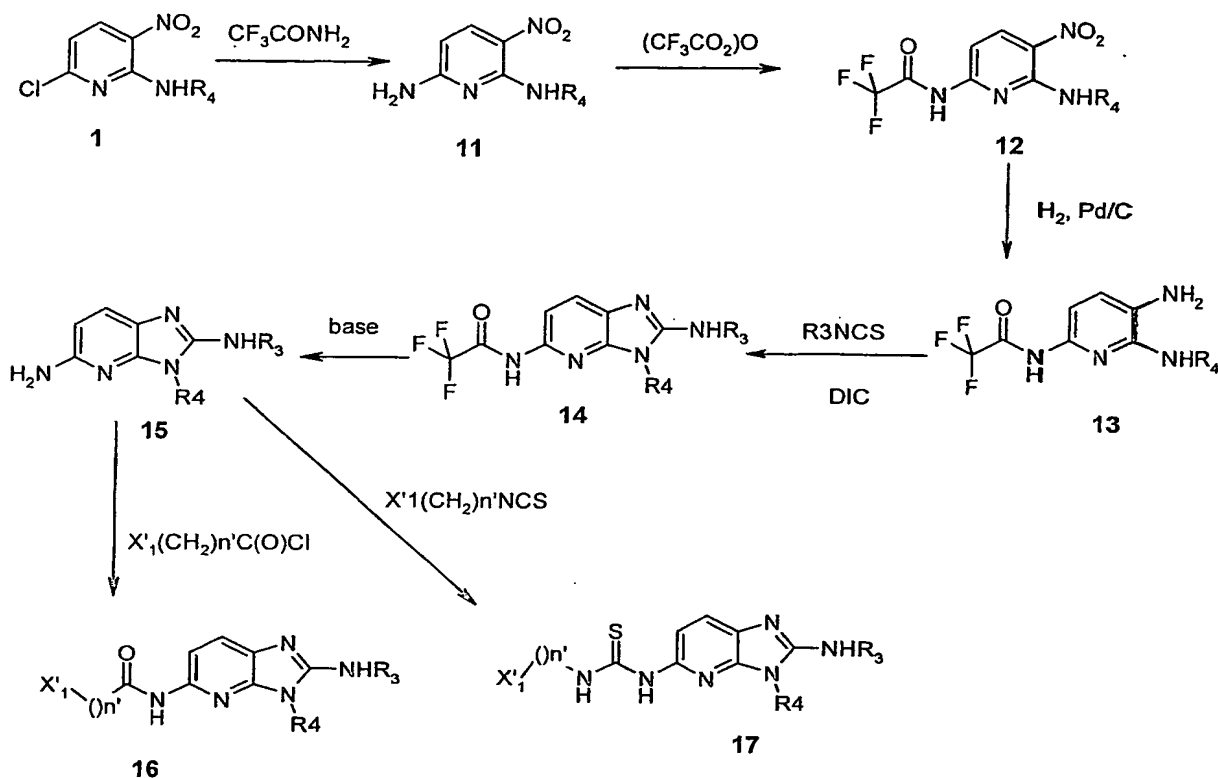
$R_3$  représente l'un des radicaux ci-après :



5 et  $R_4$  représente l'un des radicaux ci-après :



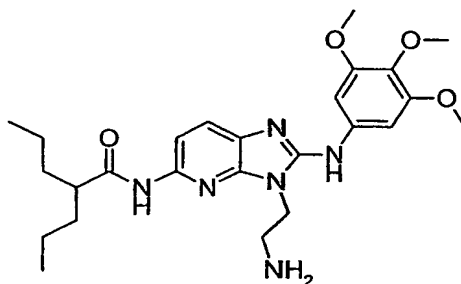
## D. Préparation selon le schéma réactionnel D :



Comme décrit dans le schéma D, le dérivé chloré (1) préparé selon le schéma réactionnel A, peut être converti en aniline (11) par traitement avec du trifluoroacétamide, en présence d'une base inorganique tel que le carbonate de césium ou potassium et d'un catalyseur de transfert de phase tel que le bromure de tétrabutylammonium, dans un solvant aprotique polaire tel que le diméthylformamide, à une température de 80-110° C pendant 2-6 heures. L'aniline (11) peut-être protégée sous forme de trifluoroacétamide par traitement avec de l'anhydride trifluoroacétique en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou la pyridine dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane à une température de 0-20° C pendant 0,2-2 heures, pour conduire au composé (12). Le dérivé nitro (12) est réduit par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10 % dans un solvant inerte tel que le méthanol, éthanol, acétate d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température de 18-25° C, pendant 2 à 8 heures pour conduire à la dianiline (13). Le dérivé (13) est ensuite traité par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage

supporté sur une résine ou non tel que le diisopropylcarbodiimide ou dicyclohexylcarbodiimide ou la résine *N*-cyclohexylcarbodiimide *N*-méthyl polystyrène dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, chlorure de méthylène, ou chloroforme à une température de 20-70° C pendant 2 à 72 heures pour conduire au dérivé (14). Le trifluoroacétamide (14) est hydrolysé en présence de carbonate de potassium ou sodium dans un solvant protique polaire tel que le méthanol ou l'éthanol en présence d'eau, à une température de 50-80° C pendant 8-32 heures pour conduire à l'aniline (15). L'aniline (15) peut réagir avec un chlorure d'acide dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou tétrahydrofurane en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire supportée ou non sur une résine, telle que la triéthylamine ou la résine morpholino-méthylpolystyrène, à une température de 0-40° C pendant 0,3-2 heures pour conduire à l'amide (16). L'aniline (15) peut également réagir avec un isothiocyanate dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane à une température de 20-70° C pendant 5-24 heures pour conduire à la thiourée (17).

**Exemple D1 :** chlorhydrate de *N*-{3-(2-aminoéthyl)-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-yl}-2-propylpentanamide



**Etape 1 :** *tert*-butyl 2-[(6-amino-3-nitropyridin-2-yl)amino]éthylcarbamate

A une solution de *tert*-butyl 2-[(6-chloro-3-nitropyridin-2-yl)amino]éthylcarbamate préparé selon l'exemple B1, (2 g, 1 éq) dans le diméthylformamide (100 ml) sont successivement additionnés le carbonate de potassium (0,87 mg, 1 éq), le bromure de tétrabutylammonium (0,2 g, 0,1 éq) et le trifluoroacétamide (1,4 g, 2 éq). Le mélange est chauffé 4 heures à 100° C puis refroidi à température ambiante et filtré sur fritté. Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C puis le résidu obtenu est additionné d'eau (40 ml) et de dichlorométhane (100 ml). Après décantation et extractions, les

phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du solide obtenu, par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 6 :4), donne le composé attendu (1,21 g ; 64 % rendement).

5 SM/CL : MM calculée = 297,3 ; m/z = 298,2 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 1,35 (s, 9H), 3,17 (dd, 2H), 3,53 (dd, 2H), 5,90 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,88 (t, 1H).

Etape 2 : *tert*-butyl 2-({3-nitro-6-[(trifluoroacétyl)amino]pyridin-2-yl}amino)éthyl carbamate

10 A une solution refroidie à 0° C de *tert*-butyl 2-[(6-amino-3-nitropyridin-2-yl)amino]éthylcarbamate (840 mg, 1 éq) dans le dichlorométhane (25 ml) sont successivement additionnés la triéthylamine (0,59 ml) puis l'anhydride trifluoroacétique (0,56 ml). Après 1 heure d'agitation à 0° C, le mélange est additionné d'eau (10 ml). Après  
15 décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. Le solide jaune obtenu est recristallisé dans un mélange dichlorométhane / heptane et lavé à l'éther diéthylique (910 mg ; 81 % rendement).

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 1,31 (s, 9H), 3,22 (dd, 2H), 3,62 (dd, 2H), 6,86 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 11,90 (s, 1H).

20 Etape 3 : *tert*-butyl 2-({3-amino-6-[(trifluoroacétyl)amino]pyridin-2-yl}amino)éthyl carbamate

Dans un autoclave sont additionnés le *tert*-butyl 2-({3-nitro-6-[(trifluoroacétyl)amino]pyridin-2-yl}amino)éthylcarbamate (900 mg) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ éthanol 2 :1 (120 ml), et le palladium sur charbon  
25 10 % (130 mg). Après 15 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ 20° C, le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu (820 mg ; 98 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 363,3 ; m/z = 364,2 (MH<sup>+</sup>)

RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,36 (s, 9H), 3,15 (dd, 2H), 3,37 (dd, 2H), 4,70 (m, 2H), 5,77 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 10,81 (s, 1H).

Etape 4 : *tert*-butyl 2-{5-[(trifluoroacétyl)amino]-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}éthylcarbamate

5 A une solution de *tert*-butyl 2-({3-amino-6-[(trifluoroacétyl)amino]pyridin-2-yl}amino)éthylcarbamate (800 mg, 1 éq) dans le tétrahydrofurane (50 ml) sont successivement additionnés le 3,4,5-triméthoxyphényl isothiocyanate (600 mg, 1,2 éq) et la résine *N*-cyclohexylcarbodiimide-*N*-méthyl-polystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 4,6 g, 4 éq). Le mélange est chauffé à reflux  
10 pendant 24 heures puis refroidi à température ambiante et filtré sur fritté. Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane /acétate d'éthyle 6 : 4 à 3 : 7) donne le composé attendu sous forme d'un solide crème (750 mg ; 62 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 554,5 ;  $m/z$  = 555,2 (MH<sup>+</sup>)

15 RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1,24 (s, 9H), 3,32 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,30 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,93 (s, 1H), 11,7 (s, 1H).

Etape 5 : *tert*-butyl 2-{5-amino-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}éthylcarbamate

20 Au *tert*-butyl 2-{5-[(trifluoroacétyl)amino]-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}éthylcarbamate (470 mg, 1 éq) dans le méthanol (32 ml) et l'eau (2 ml) est additionné le carbonate de potassium (1,17 g, 10 éq). Le mélange est chauffé au reflux pendant 26 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est additionné d'eau (15 ml) et de  
25 dichlorométhane (50 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu (379 mg ; 97 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 458,5 ;  $m/z$  = 459,2 (MH<sup>+</sup>)

RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1,31 (s, 9H), 3,25 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 4,13 (t, 2H), 5,50 (m, 2H), 6,22 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 8,50 (s, 1H).

Etape 6 : *tert*-butyl 2-{5-[(2-propylpentanoyl)amino]-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}éthylcarbamate

A une solution de *tert*-butyl 2-{5-amino-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}éthylcarbamate (37 mg, 1 éq) dans le dichlorométhane (2 ml) sont successivement additionnés la morpholino-méthylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 3,64 mmol/g ; 33 mg, 1,5 éq) et le chlorure de 2-propylpentanoyl (15 mg, 1,2 éq). Le mélange est agité 1 heure à une température voisine de 20° C puis filtré sur fritté. Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 4 :6 à 3 :7) donne le composé attendu (34 mg ; 73 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 584,7 ;  $m/z$  = 585,3 (MH<sup>+</sup>)

RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  0,86 (t, 6H), 1,27 (s, 9H), 1,18-1,34 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,25 (t, 2H), 7,0 (t, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 10,18 (s, 1H).

Etape 7 : chlorhydrate de *N*-{3-(2-aminoéthyl)-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-yl}-2-propylpentanamide

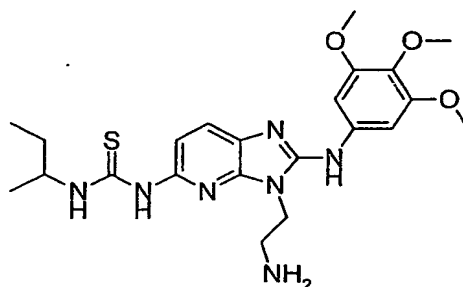
A une solution de *tert*-butyl 2-{5-[(2-propylpentanoyl)amino]-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}éthylcarbamate (30 mg) dans l'acétate d'éthyle (1 ml) est additionnée une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxanne (4N, 1 ml). Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique et séché (29 mg, 97 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 485,2 ;  $m/z$  = 484,6 (MH<sup>+</sup>)

- 39 -

RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  0,86 (t, 6H), 1,18-1,36 (m, 6H), 1,56 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,66 (t, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,49 (m, 3H), 10,58 (s, 1H).

Exemple D2 : *N*-{3-(2-aminoéthyl)-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-3*H*-imidazo  
[4,5-*b*] pyridin-5-yl}-*N'*-(*sec*-butyl)thiourée



Etape 1 : *tert*-butyl 2-{5-[[(*sec*-butylamino)carbonothioyl]amino]-  
2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-  
3-yl}éthylcarbamate

- 10 Une solution de *tert*-butyl 2-{5-amino-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*] pyridin-3-yl}éthylcarbamate préparé selon l'exemple D1 (37 mg, 1 éq) et de *sec*-butyl isothiocyanate (20 mg, 2 éq) dans le tétrahydrofurane (3 ml) est chauffée au reflux pendant 17 heures puis refroidie à température ambiante et concentrée sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie  
15 éclair sur gel de silice (éluant : heptane /acétate d'éthyle 4 :6 à 3 :7) donne le composé attendu (30 mg ; 65 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 573,7 ;  $m/z$  = 574,2 (MH<sup>+</sup>)

- RMN ( $^1\text{H}$ , 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  0,94 (t, 3H), 1,23 (s, 9H), 1,29 (d, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 4,25 (t, 2H), 4,30 (m, 1H),  
20 6,90 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,67 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 11,04 (d, 1H).



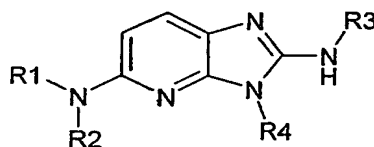
Etape 2 : chlorhydrate de *N*-{3-(2-aminoéthyl)-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*] pyridin-5-yl}-*N'*-(*sec*-butyl)thiourée

- A une solution de *tert*-butyl 2-{5-[[(*sec*-butylamino)carbonothioyl]amino]-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl}éthylcarbamate  
 5 (22 mg) dans l'acétate d'éthyle (1 ml) est additionnée une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxanne (4*N*, 0,7 ml). Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique et séché (20 mg, 91 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 473,6 ;  $m/z$  = 474,2 (MH<sup>+</sup>)

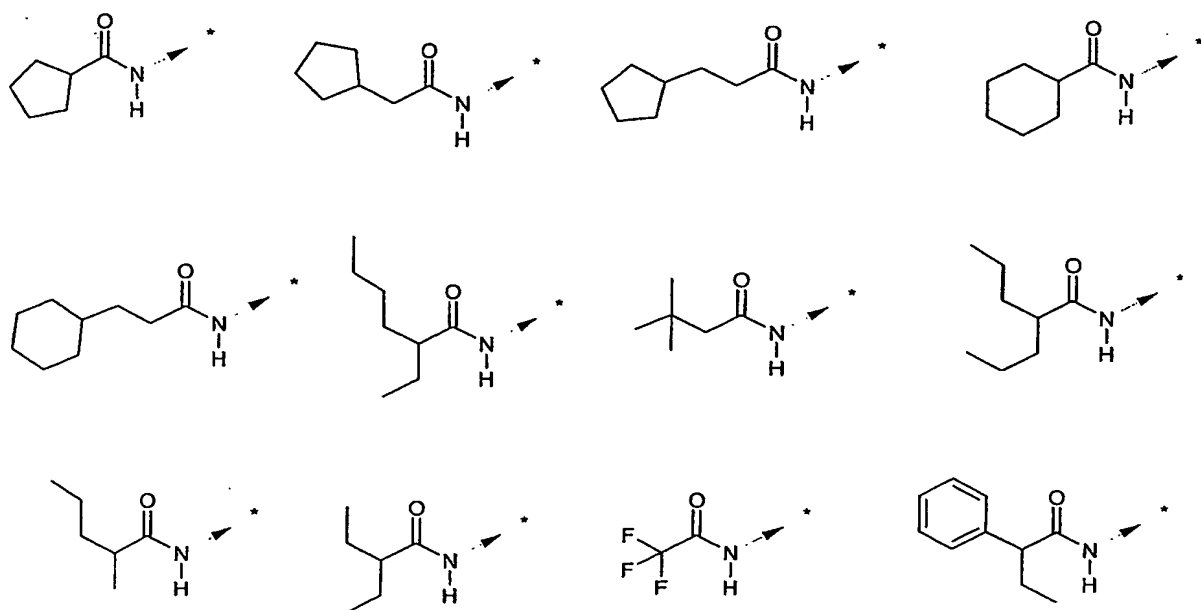
- 10 RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) :  $\delta$  0,94 (t, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,69 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,32 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,53 (s, 3H), 10,50 (m, 1H), 10,60 (s, 1H).

- Selon le schéma réactionnel D et selon la procédure décrite pour le chlorhydrate de *N*-{3-(2-aminoéthyl)-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-3*H*-imidazo[4,5-*b*] pyridin-  
 15 5-yl}-2-propylpentanamide, les composés suivants peuvent être préparés :



dans lesquels R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N représente l'un des radicaux ci-après :

- 41 -

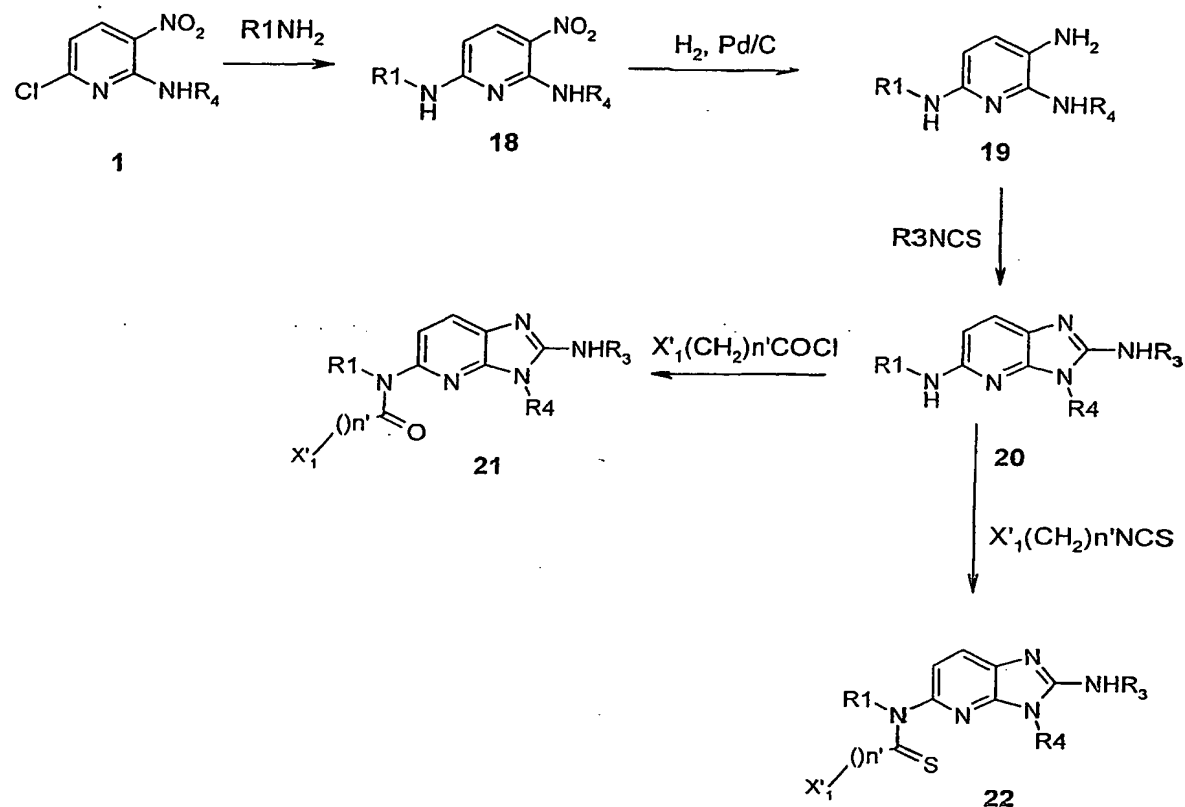


$R_3$  représente l'un des radicaux ci-après :



et  $R_4$  représente l'un des radicaux ci-après :

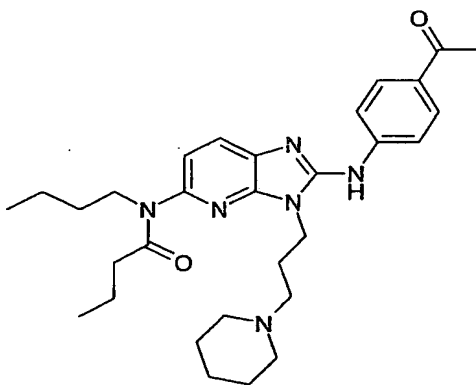


**E. Préparation selon le schéma réactionnel E :**

Comme décrit dans le schéma E, le dérivé chloré (1) préparé selon le schéma réactionnel A, peut réagir avec une amine primaire, en présence d'une base organique telle qu'une amine tertiaire ou une base inorganique tel que le carbonate de potassium ou césium, dans un solvant aprotique polaire tel que l'acétonitrile, le diméthylformamide ou l'HMPA à une température de 20-70° C pendant 2-18 heures pour conduire au composé (18). La fonction nitro du composé (18) est réduite par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10 % dans un solvant inerte tel que le méthanol, éthanol, acétate d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température de 18-25° C, pendant 2 à 8 heures pour conduire à la dianiline (19). Le dérivé (19) est ensuite traité par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage supporté sur une résine ou non tel que le diisopropylcarbodiimide ou dicyclohexylcarbodiimide ou la résine *N*-cyclohexylcarbodiimide *N*-méthyl polystyrène dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, chlorure de méthylène, ou chloroforme à une température de 20-70° C pendant 2 à 72 heures pour conduire au

dérivé (20). Alternativement, le dérivé (19) peut être traité par un isothiocyanate dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, chlorure de méthylène, chloroforme ou éthanol à une température de 20-80° C pendant 1-16 heures puis la thiourée résultante peut être traitée par de l'oxyde de mercure (II) jaune en présence d'une quantité catalytique de soufre dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'éthanol pendant 2  
5 à 24 heures à une température de 20-80° C pour conduire à (20). Le dérivé (20) peut réagir avec un chlorure d'acide dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou tétrahydrofurane en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire supportée ou non sur une résine, telle que la triéthylamine ou la résine morpholino-méthylpolystyrène à  
10 une température de 0-40° C pendant 0,3-2 heures pour conduire à l'amide (21). L'aniline (20) peut également réagir avec un isothiocyanate dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofurane à une température de 20-70° C pendant 5-48 heures pour conduire à la thiourée (22).

Exemple E1 : Chlorhydrate de *N*-[2-[(4-acétylphényl)amino]-3-(3-pipéridin-  
15 1-ylpropyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-yl]-*N*-butylbutanamide



Étape 1 : *N*<sup>6</sup>-butyl-3-nitro-*N*<sup>2</sup>-(3-pipéridin-1-ylpropyl)pyridine-2,6-diamine

A une solution de 6-chloro-3-nitro-*N*-(3-pipéridin-1-ylpropyl)pyridin-2-amine (1 g,  
20 1 éq ; préparé selon l'exemple A2) dans l'acétonitrile (80 ml) sont successivement additionnés le carbonate de potassium (930 mg, 2 éq) et une solution de 1-butylamine (300 mg, 1,2 éq) dans l'acétonitrile (2 ml). Le mélange est chauffé a reflux pendant 15 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris dans le dichlorométhane (200 ml) et l'eau (90 ml). Après  
25 décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la

saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu obtenu, par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 9 :1 à acétate d'éthyle 100 %), donne le composé attendu (1,1 g ; 98 % rendement).

5 SM/CL : MM calculée = 335,4 ; m/z = 336,4 (MH<sup>+</sup>)

RMN (<sup>1</sup>H, 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 0,89 (t, 3H), 1,34 (m, 4H), 1,48 (m, 6H), 1,72 (m, 2H), 2,29 (m, 6H), 3,33 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 5,90 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 9,12 (t, 1H).

Etape 2 : 1-(4-{[5-(butylamino)-3-(3-pipéridin-1-ylpropyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl]amino}phényl)éthanone  
10

Dans un autoclave sont additionnés le *N*<sup>6</sup>-butyl-3-nitro-*N*<sup>2</sup>-(3-pipéridin-1-ylpropyl)pyridine-2,6-diamine (500 mg) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ éthanol 3 :1 (10 ml), et le palladium sur charbon 10 % (50 mg). Après 3 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ  
15 20° C, le mélange est filtré sur célite dans un ballon contenant une solution de 4-acétylphényl-isothiocyanate (270 mg, 1 équ) dans le tétrahydrofurane (10 ml). Au filtrat ainsi obtenu est additionnée la résine *N*-cyclohexylcarbodiimide-*N*-méthylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 2,63 g, 3 équ). Le mélange est chauffé à reflux pendant 15 heures, refroidi à température ambiante puis  
20 filtré sur fritté et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100% à dichlorométhane/méthanol 9 :1) donne le composé attendu (230 mg ; 34 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 448,6 ; m/z = 449,3 (MH<sup>+</sup>)

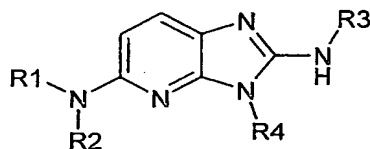
Etape 3 : Chlorhydrate de *N*-[2-[(4-acétylphényl)amino]-3-(3-piperidin-1-ylpropyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-yl]-*N*-butylbutanamide  
25

A une solution de 1-(4-{[5-(butylamino)-3-(3-pipéridin-1-ylpropyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-yl]amino}phényl)éthanone (54 mg) dans le dichlorométhane anhydre (1 ml) sont successivement additionnés de la résine morpholinométhyl (acquise auprès de Novabiochem, loading = 3,5 mmol/g ; 69 mg, 2 équ) et le chlorure de

butyryl (17 mg). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, de la résine aminométhylpolystyrène résine est additionnée pour piéger l'excès de chlorure d'acide. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est filtré et concentré sous pression réduite à 40° C. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther éthylique. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé attendu (68 mg).

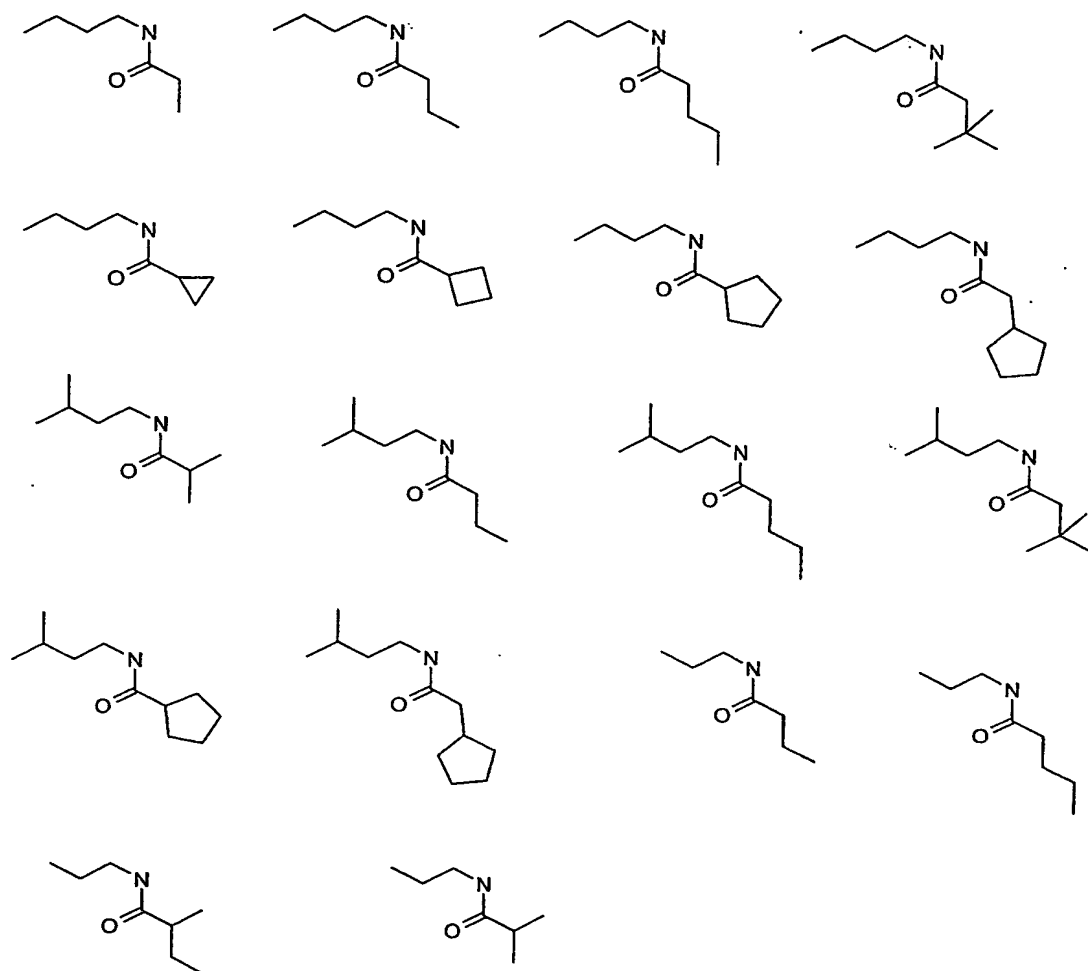
SM/CL : MM calculée = 518,7 ; m/z = 519,4 (MH<sup>+</sup>).

Selon le schéma réactionnel E et selon la procédure décrite pour le chlorhydrate de *N*-[2-[(4-acétylphényl)amino]-3-(3-piperidin-1-ylpropyl)-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-yl]-*N*-butylbutanamide, les composés suivants peuvent être préparés :

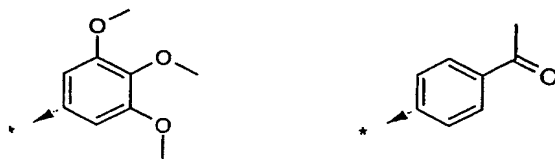


dans lesquels R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N représente l'un des radicaux ci-après :

- 46 -



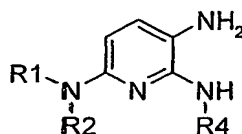
$R_3$  représente l'un des radicaux ci-après :



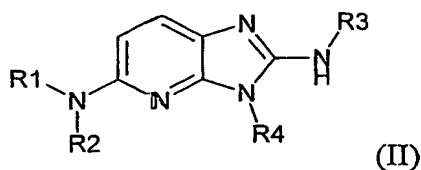
et  $R_4$  représente l'un des radicaux ci-après :



La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que l'on traite le composé de formule générale :



- 5 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  ont la signification indiquée ci-dessus, par un isothiocyanate de formule générale  $R_3N=C=S$  dans lequel  $R_3$  a la signification ci-dessus, en présence d'un agent de couplage ou d'oxyde de mercure (II) jaune en présence de soufre, pendant une durée de 3 à 48 heures, dans un solvant protique ou aprotique, à une température de 50 à 80° C.
- 10 L'agent de couplage peut être supporté tel que la résine N-méthylcyclohexylcarbodiimide N-méthyl polystyrène ou non supporté tel que diisopropylcarbodiimide, diéthylcarbodiimide ou dicyclohexylcarbodiimide. On peut utiliser un solvant protique tel que le méthanol ou l'éthanol ou aprotique tel que le tétrahydrofuranne ou l'acétonitrile.
- 15 L'invention a également pour objet un composé de formule générale (II)



sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

- $R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_8)$ alkyle éventuellement substitué par hydroxy ;  $(C_2-C_6)$ alkénylealkényle, un bicycloalkyle ou un radical de formule  $-(CH_2)_n-X_1$  ou  $-X-(CH_2)_n-X'_1$  ;
- 20

X représente  $-C(O)-$  ou  $-C(S)-NH-$  ;



$X_1$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle, adamantyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

les radicaux  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_{n_1}-V_1-Y_1$ , halo, nitro et cyano ;

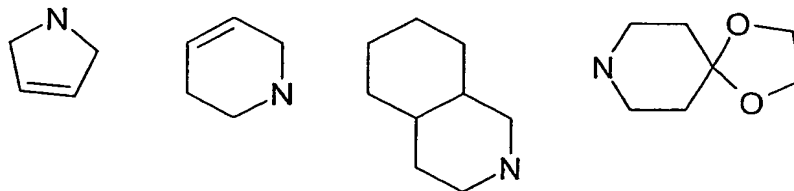
$V_1$  représente -O-, -S- ou une liaison covalente ;

$Y_1$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, ou aryle ;

$n$  et  $n'$  représentent un entier de 0 à 6 et  $n_1$  un entier de 0 à 2 (étant entendu que lorsque  $n$  est égal à 0, alors  $X_1$  ne représente pas le radical alkoxy) ;

$X'_1$  représente l'atome d'hydrogène ; un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ; ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, cyano,  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, et  $(C_1-C_6)$ alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

ou bien  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : hydroxy,  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_1-C_6)$ hydroxyalkyle,  $(C_1-C_6)$ alkoxy-carbonyle,  $-(CH_2)_n-A$ ,  $-C(O)-NV_1'Y_1'$ , et hétérocycloalkyle ; ou bien  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble un radical de formule :



$V_1'$  et  $Y_1'$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

A représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, et (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

5 n" représente un entier de 0 à 2 ;

R<sub>3</sub> représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Z<sub>3</sub> ou -C(O)-Z'<sub>3</sub>

Z<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkénylealkényle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-carbonyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-amino-carbonyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

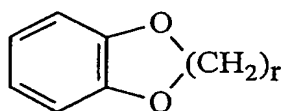
10 les radicaux (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle identiques ou différents,

le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, azido ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-V<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub> ;

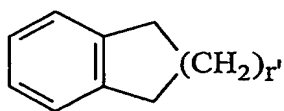
15 V<sub>3</sub> représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-, -C(O)-NR'<sub>3</sub>-, -NH-C(O)-NR'<sub>3</sub>-, -NH-C(O)-NR'<sub>3</sub>-O- (pour illustrer une préférence qui n'est pas exemplifiée) ou une liaison covalente ;

Y<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

ou bien Z<sub>3</sub> représente un radical de formule



r = 1, 2



r' = 1, 2

20 Z'<sub>3</sub> représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-V'<sub>3</sub>-Y'<sub>3</sub> ;

V'<sub>3</sub> représente -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR'<sub>3</sub>-, -NH-C(O)-, -NH-C(O)-NR'<sub>3</sub>- ou une liaison covalente ;

Y'<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

5 R'<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy ;

p, p' et p'' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

R<sub>4</sub> représente un radical de formule-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-R'<sub>4</sub> ;

10 R'<sub>4</sub> représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; ou un radical de formule -NW<sub>4</sub>W'<sub>4</sub>

W<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène ou (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle ;

W'<sub>4</sub> représente un radical de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>s'</sub>-Z<sub>4</sub> ;

15 Z<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkényle alkényle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle identiques ou différents ; cyclohexène ; hétéroaryle, aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : -(CH<sub>2</sub>)<sub>s''</sub>-V<sub>4</sub>-Y<sub>4</sub>, halo et nitro ;

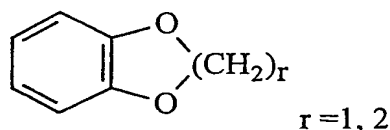
V<sub>4</sub> représente -O-, -S-, -NH-C(O)-, -NV<sub>4</sub>'- ou une liaison covalente ;

20 Y<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

V<sub>4</sub>' représente un atome d'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

s'' représente un entier de 0 à 4 ;

25 ou bien Z<sub>4</sub> représente un radical de formule



s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

De préférence, l'invention concerne des composés de formule II telle que définie ci-dessus et dans laquelle

- 5  $R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_8)$ alkyle, un bicycloalkyle ou un radical de formule  $-(CH_2)_n-X_1$  ou  $-X-(CH_2)_n-X'_1$  ;

X représente  $-C(O)-$  ou  $-C(S)-NH-$  ;

$X_1$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ou hétéroaryle ;

- 10  $X'_1$  représente l'atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ou aryle ;

ou bien  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_1-C_6)$ alkoxy-carbonyle et  $-(CH_2)_{n''}-A$  ;

- 15 A représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo et  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

$n''$  représente un entier de 0 à 3 ;

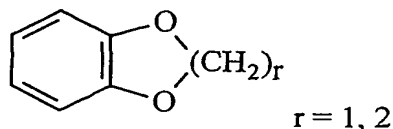
$R_3$  représente  $-(CH_2)_p-Z_3$  ou  $-C(O)-Z'_3$

- 20  $Z_3$  aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et  $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$  ;

$V_3$  représente  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-NH-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR'_3-$  ou une liaison covalente ;

$Y_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

ou bien  $Z_3$  représente un radical de formule



5  $Z'_3$  représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo et  $-(CH_2)_p-V'_3-Y'_3$  ;

$V'_3$  représente -O- ou une liaison covalente ;

$Y'_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

$R'_3$  représente l'atome d'hydrogène ;

$p, p'$  et  $p''$  représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

10  $R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R'_4$

$R'_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_{s''}-Z_4$  ;

15  $Z_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_{s''}-V_4-Y_4$  ;

$V_4$  représente -O- ;

20  $Y_4$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

$s''$  représente un entier de 0 à 4 ;

s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier,

et plus particulièrement

le radical cycloalkyle est choisi parmi cyclopropyle et cyclohexyle ; et/ou

5 le radical bicycloalkyle est le bicyclo[2,2,1]heptane, et/ou

le radical hétéroaryle est le radical furyle, et/ou

le radical aryle est le radical phényle, et/ou

l'hétérobicycloalkyle est le 7-aza-bicyclo[2,2,1]heptane, et/ou

l'hétérocycloalkyle est choisi parmi pipéridine et pipérazine.

10 De manière très préférentielle également, l'invention concerne des composés de formule II telle que définie ci-dessus et dans laquelle

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle ou un radical de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sub>1</sub> ;

15 X<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle et plus particulièrement cyclopropyle ou cyclohexyle ;

ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle identiques ou différents ; et/ou

R<sub>3</sub> représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Z<sub>3</sub>

20 Z<sub>3</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-amino-carbonyl, ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : nitro et -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-V<sub>3</sub>-Y<sub>3</sub> ;

V<sub>3</sub> représente -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-, -C(O)-NR'<sub>3</sub>-, ou -NH-C(O)-NR'<sub>3</sub>- ou -NH-C(O)-NR'<sub>3</sub>-O- ;

$Y_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

$R'_3$  représente l'atome d'hydrogène ;

$p$  et  $p'$  représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ; et/ou

5  $R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R'_4$

$R'_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Z_4$  ;

10  $Z_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ;

$s$  et  $s'$  représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

et plus particulièrement le cycloalkyle est choisi parmi cyclopropyle et cyclohexyle, et/ou l'hétérocycloalkyle est choisi parmi : pyrrolidine, pipéridine, morpholine, pipérazine ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

15 Les composés I et II de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que l'on a découvert que les composés I de la présente invention possèdent une bonne affinité pour certains sous-types de récepteurs des mélanocortines, en particulier des récepteurs MC4.

Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques. Ils peuvent avantageusement être utilisés pour traiter les  
20 états pathologiques ou les maladies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des mélanocortines sont impliqués tels que les états inflammatoires, les désordres pondéraux (l'obésité, la cachexie, l'anorexie), les désordres de l'activité sexuelle (les troubles de l'érection), la douleur, mais également les troubles mentaux (l'anxiété, la  
25 dépression), les toxicomanies, les maladies de la peau (l'acné, les dermatoses, les

mélanomes). On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

La présente demande a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un produit de formule I telle que définie  
5 ci-dessus, ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables dudit produit de formule I, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate,  
10 fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986),  
15 33, 201-217.

La présente demande a également pour objet l'utilisation des composés selon la présente invention, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres pondéraux tels que l'obésité, la cachexie et plus particulièrement la cachexie des pathologies cancéreuses, cachexie du sida, cachexie de la personne âgée, cachexie  
20 cardiaque, cachexie rénale, cachexie de l'arthrite rhumatoïde, et l'anorexie, le traitement de la douleur et plus particulièrement la douleur neuropathique, le traitement des troubles mentaux tels que l'anxiété et la dépression, le traitement des désordres de l'activité sexuelle tels que les troubles de l'érection.

La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple, des  
25 poudres, des granules, des comprimés, des gélules ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.



Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs  
5 mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau, additionnés à des huiles ou des graisses pharmaceutiquement acceptables. Les compositions liquides stériles peuvent être utilisées pour les injections intramusculaires, intrapéritonéales ou sous-cutanées et les compositions stériles peuvent également être administrées par intraveineuse.

Tous les termes techniques et scientifiques utilisés dans le présent texte ont la  
10 signification connue de l'homme de l'art. Par ailleurs, tous les brevets (ou demandes de brevet) ainsi que les autres références bibliographiques sont incorporés par référence.

Partie expérimentale :

Les composés selon l'invention obtenus selon les procédures des exemples A, B, C, D et E précédemment décrites, sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

15 Les composés sont caractérisés par leur temps de rétention ( $t_r$ ) et leur pic moléculaire déterminé par spectrométrie de masse ( $MH^+$ ).

Pour la spectrométrie de masse, un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source *electrospray* est utilisé avec une résolution de 0,8 Da à 50 % de vallée. Un calibrage est effectué mensuellement entre  
20 les masses 80 et 1000 Da à l'aide d'un mélange calibrant d'iodure de sodium et d'iodure de rubidium en solution dans un mélange isopropanol / eau (1/1 Vol.)

Pour la chromatographie liquide, un système Waters incluant un dégazeur en ligne, une pompe quaternaire Waters 600, un injecteur plaque Gilson 233 et un détecteur UV Waters PAD 996, est utilisé.

Les conditions d'élution employées sont les suivantes :

Eluant A eau + 0,04 % acide trifluoroacétique  
B acétonitrile

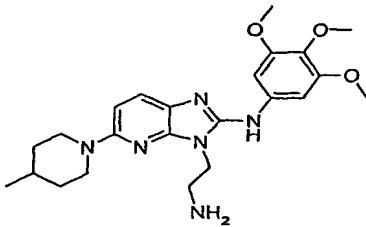
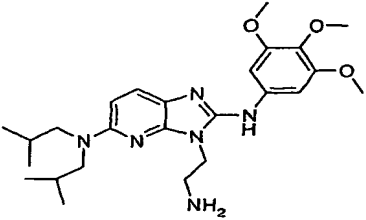
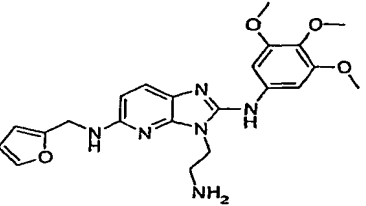
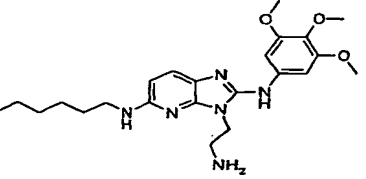
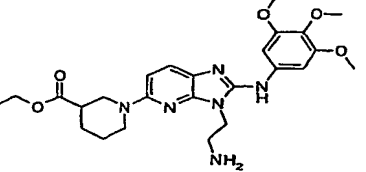
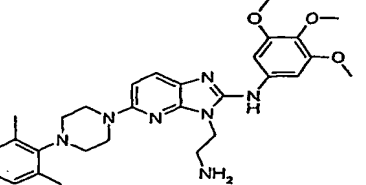
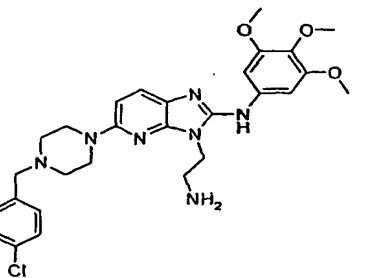
T (min)	A %	B %
1	95	5
8,5	5	95
10,5	5	95
10,6	95	5
14,9	95	5
15,0	95	5

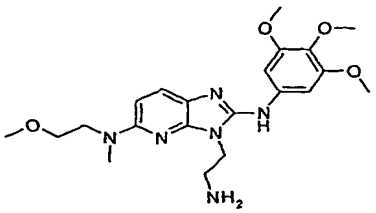
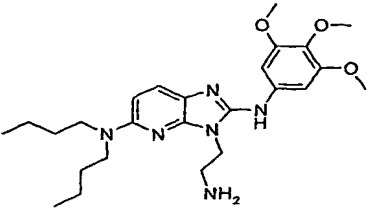
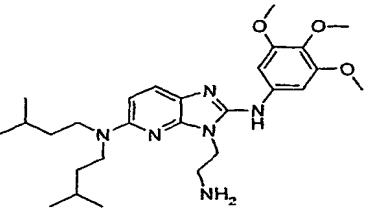
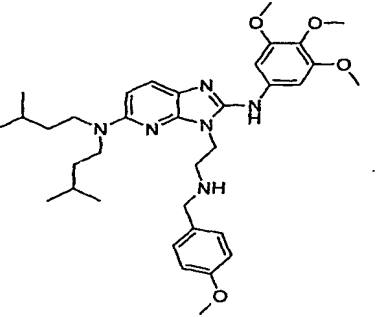
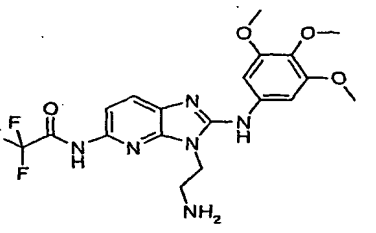
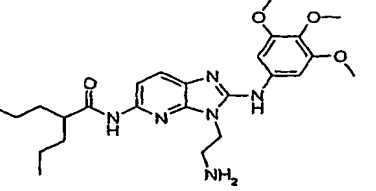
5 Débit : 1 ml/min

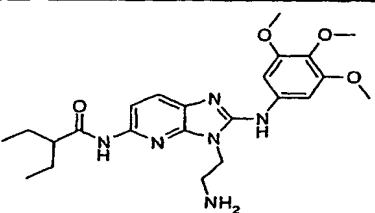
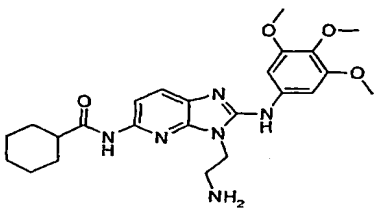
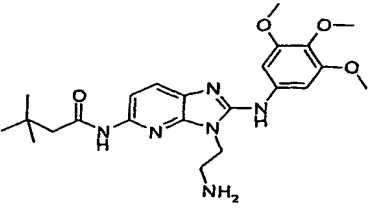
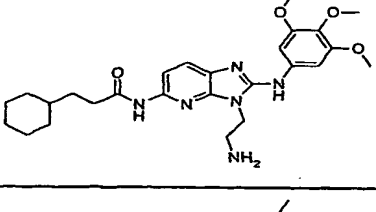
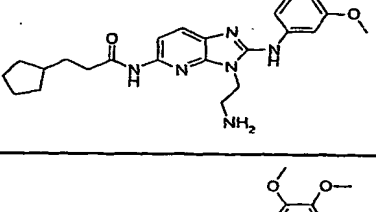
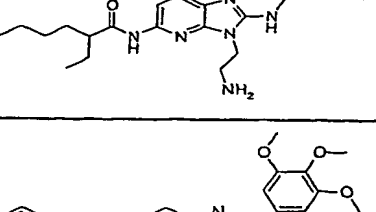
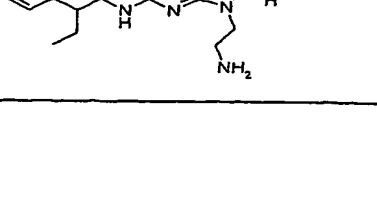
Injection : 10  $\mu$ l

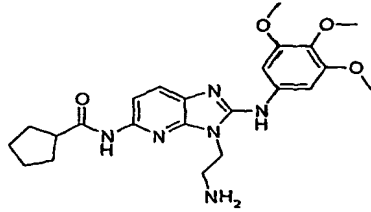
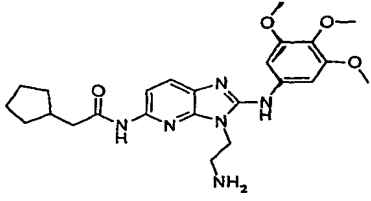
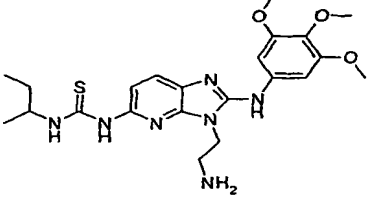
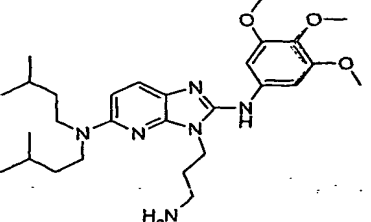
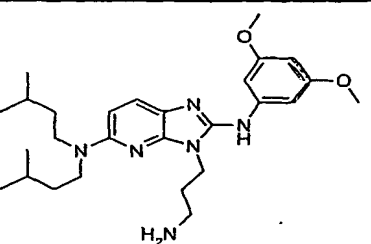
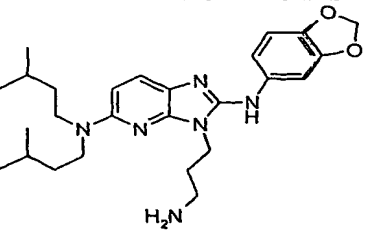
Colonne : Uptisphere ODS 3  $\mu$ m 75\*4,6 mm i.d

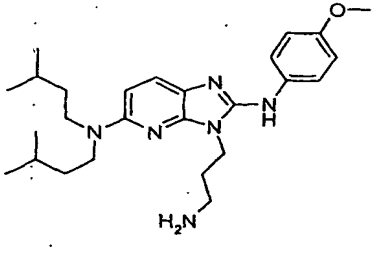
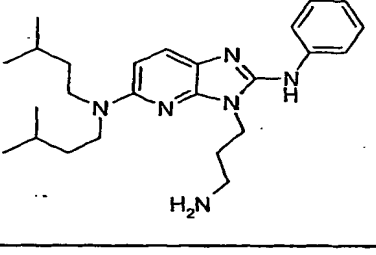
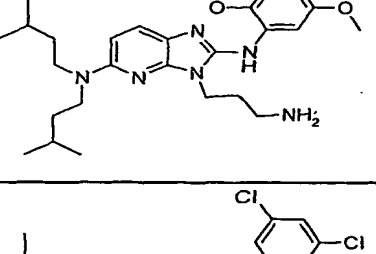
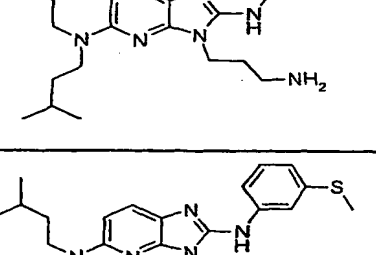
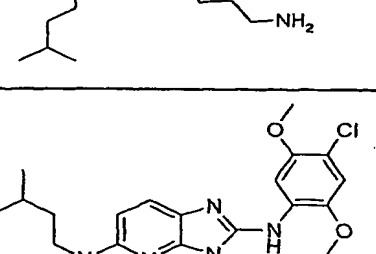
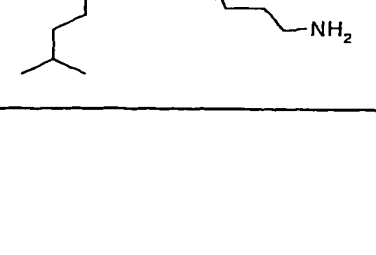
Ces exemples sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

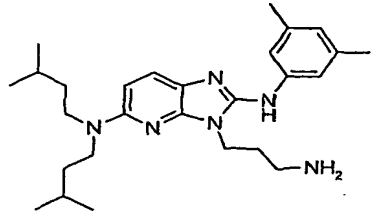
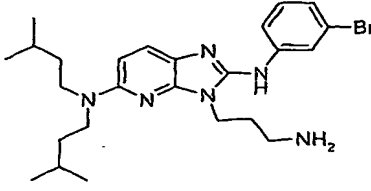
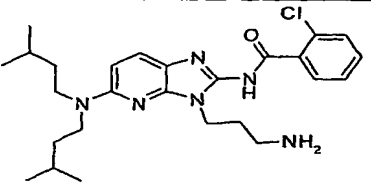
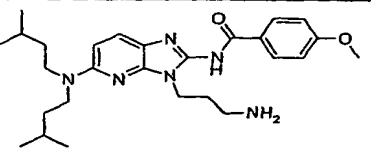
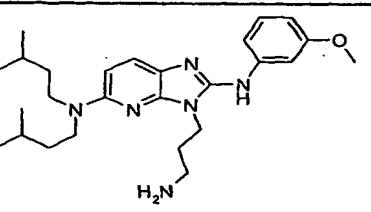
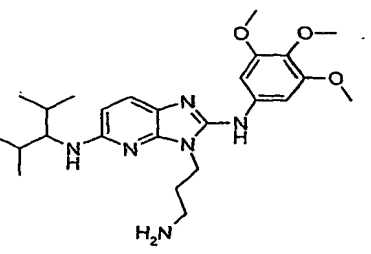
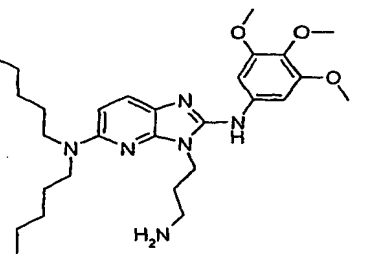
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
1		441,2	7,5
2		471,3	8,0
3		439,2	7,3
4		443,2	7,8
5		499,2	7,5
6		532,3	8,2
7		552,2	7,2

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
8		417,1	7,0
9		471,3	8,0
10		499,3	8,4
11		619,4	8,9
12		455,1	7,5
13		485,2	7,8

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
14		457,2	7,5
15		469,2	7,6
16		457,3	7,5
17		497,3	8,0
18		483,3	7,8
19		485,3	7,8
20		505,2	7,8

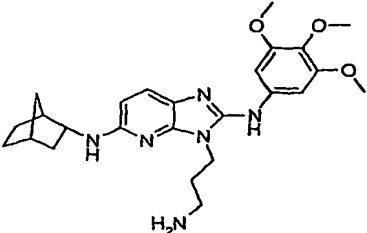
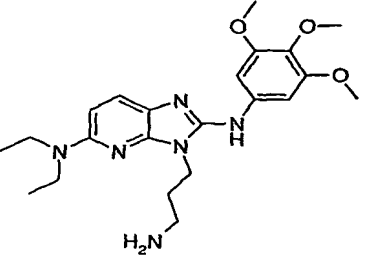
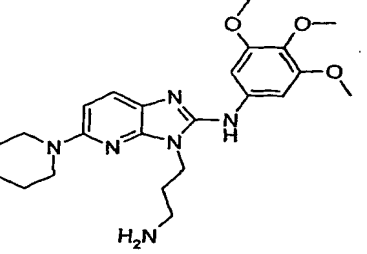
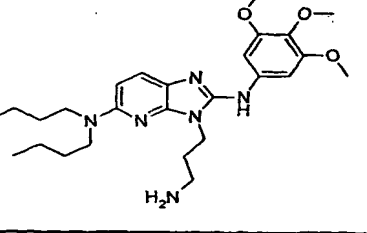
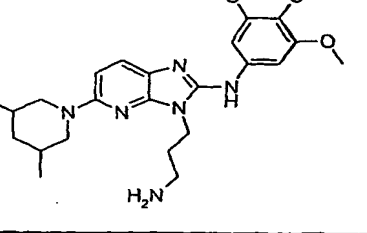
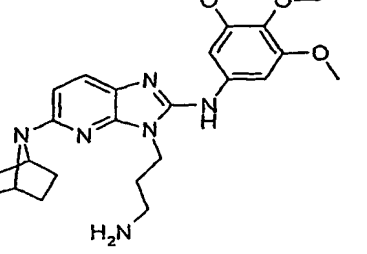
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
21		455,2	7,5
22		469,2	7,6
23		474,2	7,6
24		513,3	8,5
25		483,3	8,6
26		467,3	8,4

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
27		453,3	8,5
28		423,3	8,5
29		483,3	8,6
30		491,2	9,4
31		469,3	8,7
32		517,3	8,7

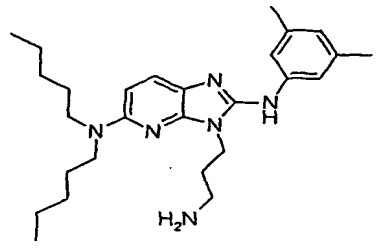
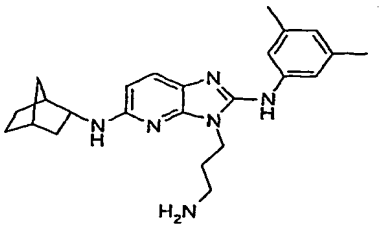
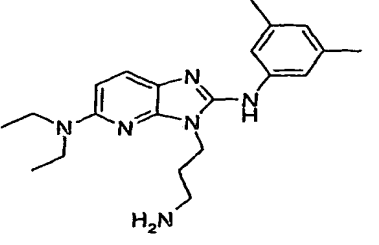
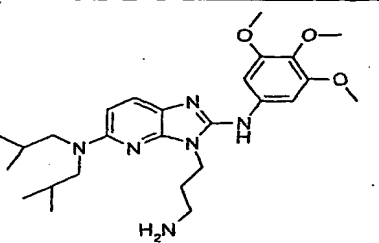
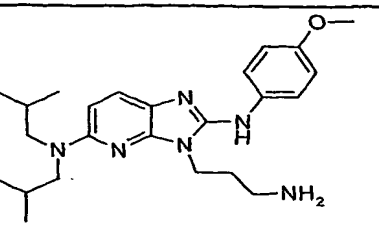
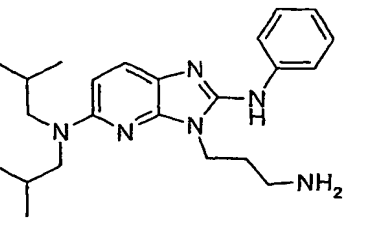
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
33		453,3	8,5
34		501,2	8,8
35		485,2	10,2
36		465,3	10,5
37		453,2	8,5
38		471,3	7,3
39		513,3	7,8



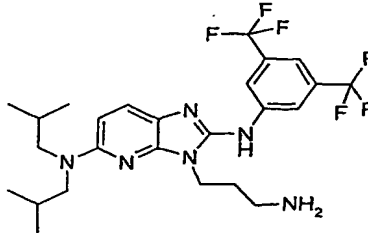
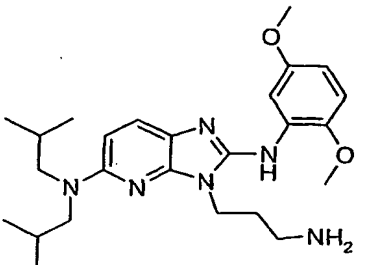
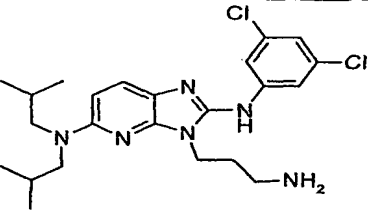
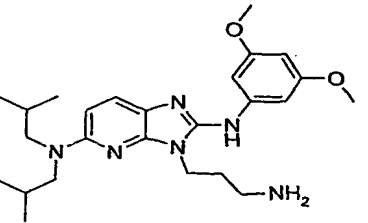
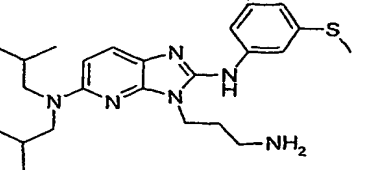
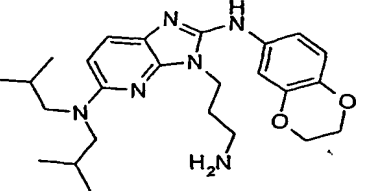
- 64 -

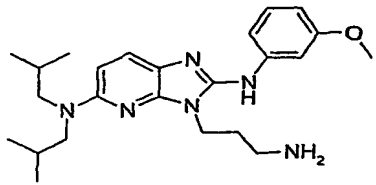
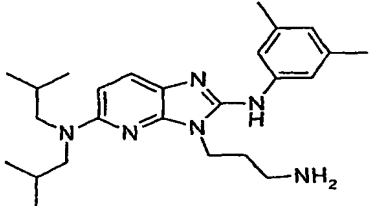
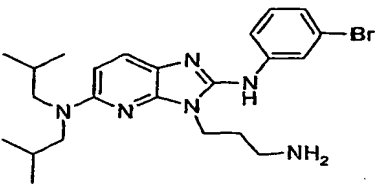
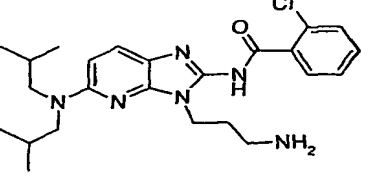
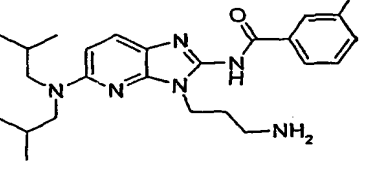
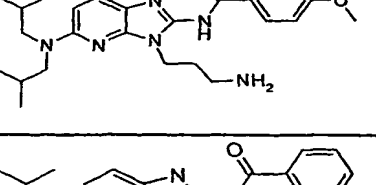
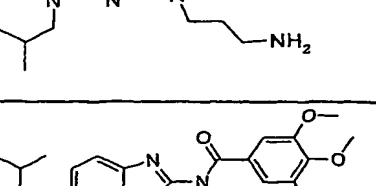
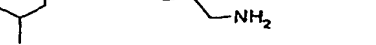
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
40		467,3	7,2
41		429,2	7,0
42		441,2	7,0
43		485,3	7,5
44		469,3	7,3
45		453,2	7,0

- 65 -

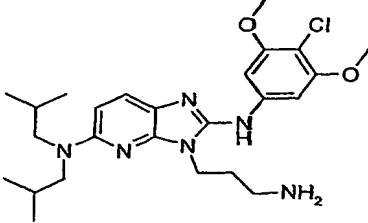
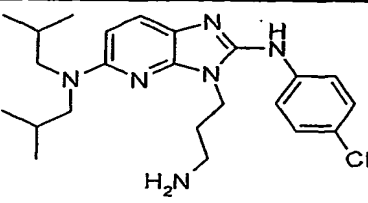
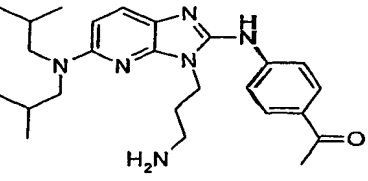
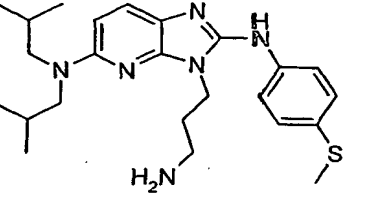
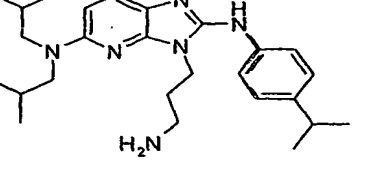
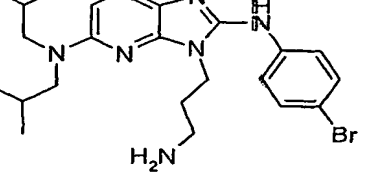
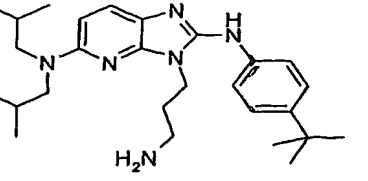
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
46		451,3	8,0
47		405,2	7,4
48		367,2	7,2
49		485,2	7,5
50		425,3	8,2
51		395,3	8,0

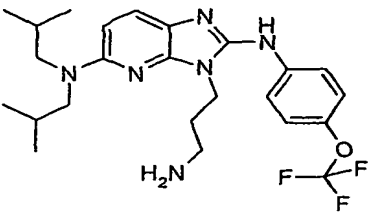
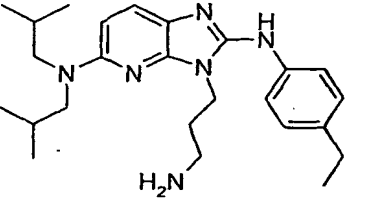
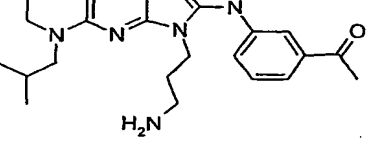
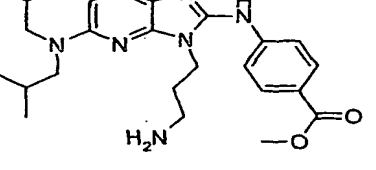
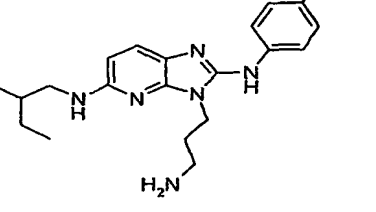
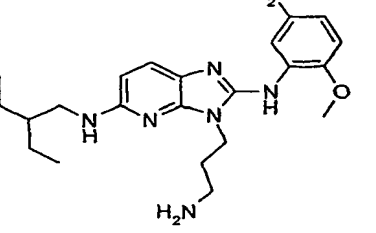
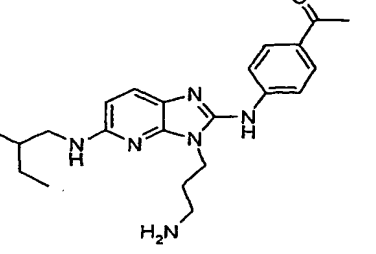
- 66 -

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
52		531,2	9,6
53		455,3	8,2
54		463,2	8,8
55		455,3	8,2
56		441,3	8,2
57		453,3	8,1

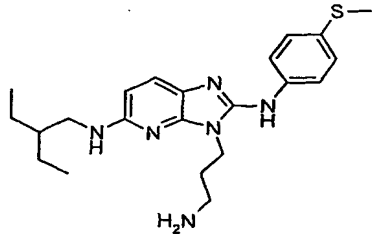
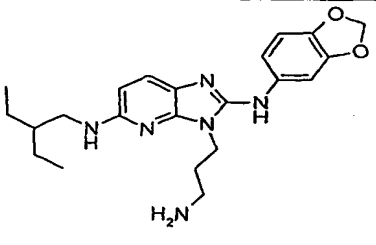
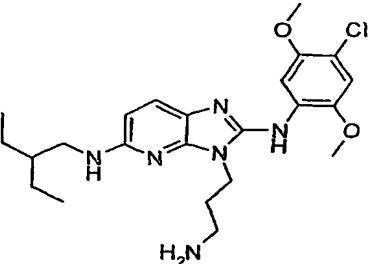
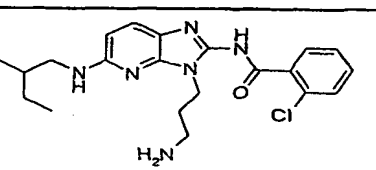
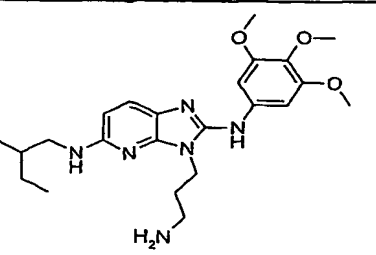
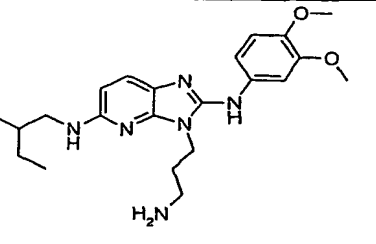
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
58		425,3	8,1
59		423,3	8,3
60		473,2	8,3
61		457,2	9,4
62		437,2	9,8
63		453,3	9,6
64		423,2	9,6
65		513,3	9,6

- 68 -

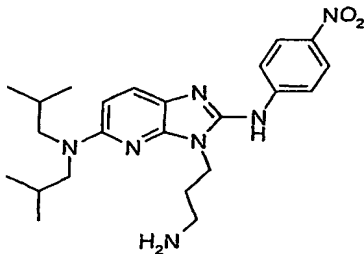
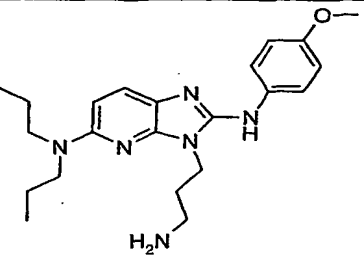
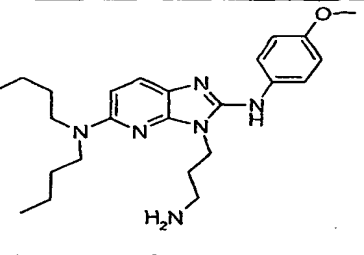
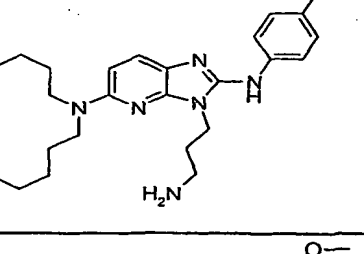
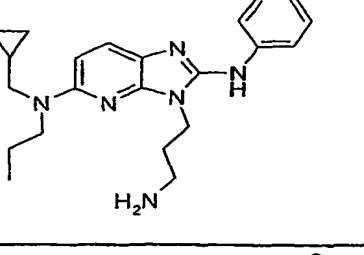
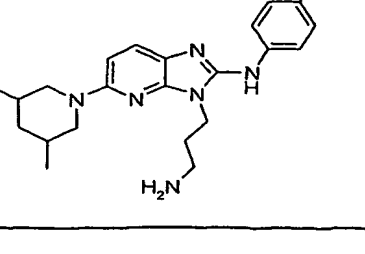
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
66		489,2	8,4
67		429,2	8,2
68		437,3	8,1
69		441,2	8,2
70		437,2	8,4
71		473,1	8,3
72		451,2	8,5

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
73		479,2	8,4
74		423,3	8,3
75		437,2	8,0
76		453,2	8,2
77		397,1	7,8
78		442,1	7,9
79		409,0	7,8

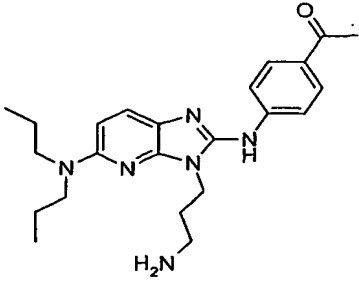
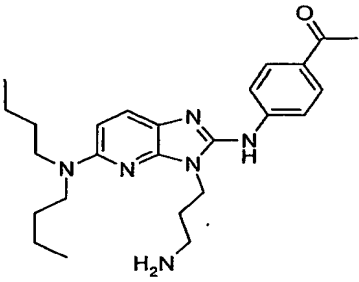
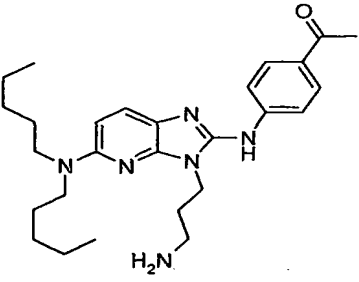
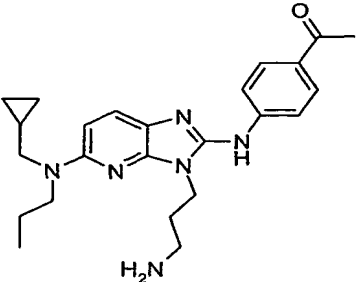
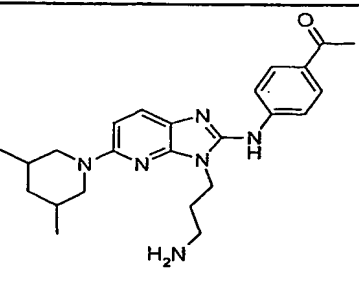
- 70 -

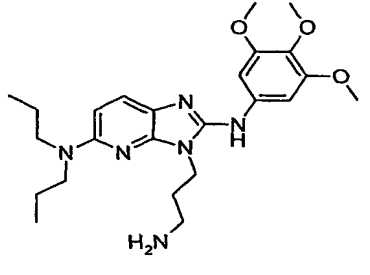
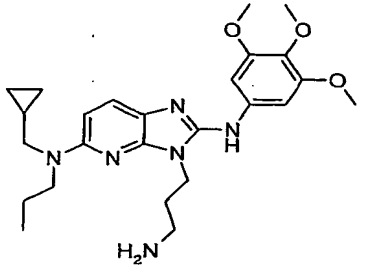
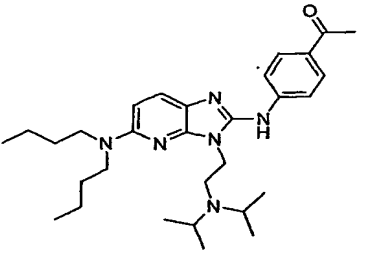
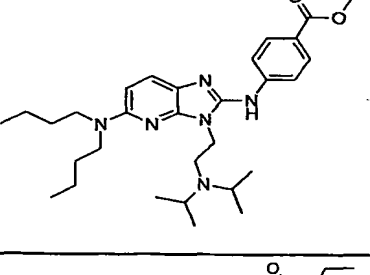
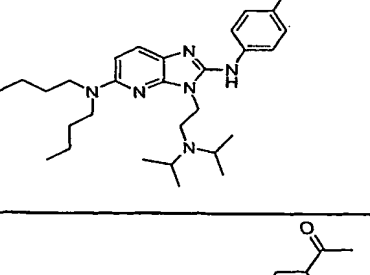
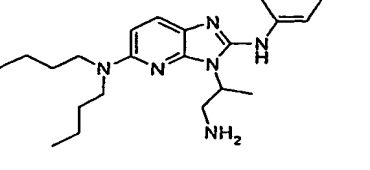
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
80		413,0	7,9
81		411,0	7,8
82		461,0	7,9
83		429,0	8,7
84		457,1	7,8
85		427,1	7,7

- 71 -

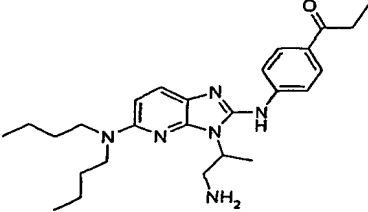
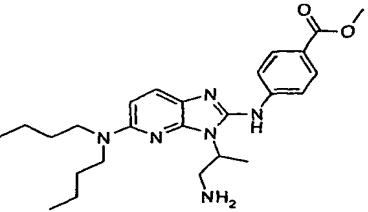
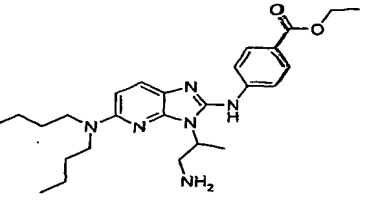
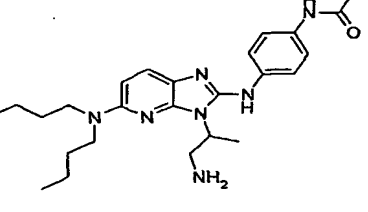
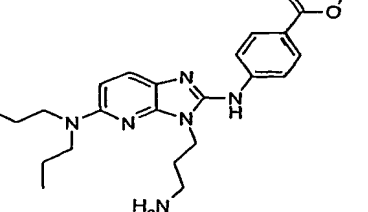
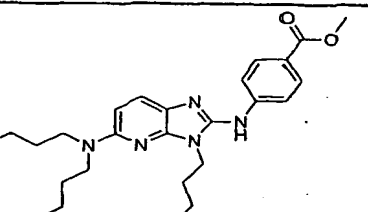
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
86		440,0	8,7
87		397,1	7,8
88		425,1	8,2
89		453,1	8,5
90		409,2	7,8
91		409,2	7,8



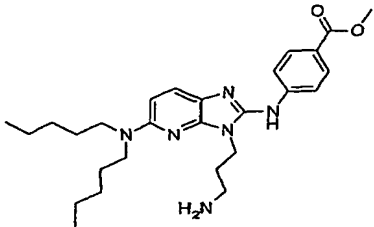
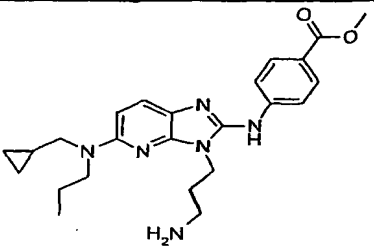
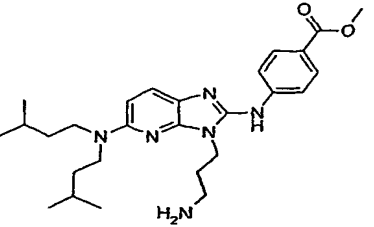
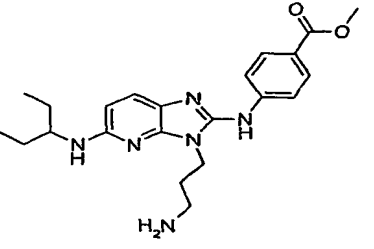
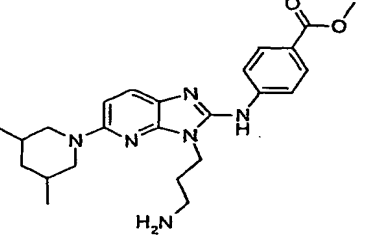
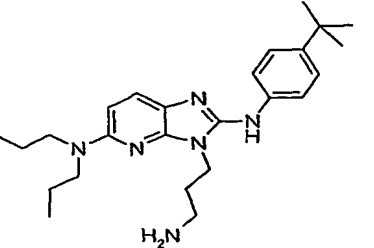
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
92		409,0	7,8
93		437,0	8,1
94		465,2	8,5
95		421,0	7,8
96		421,2	7,8

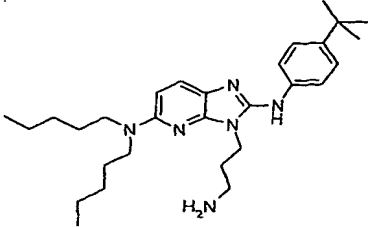
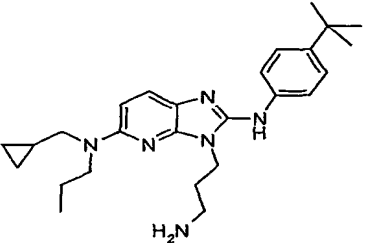
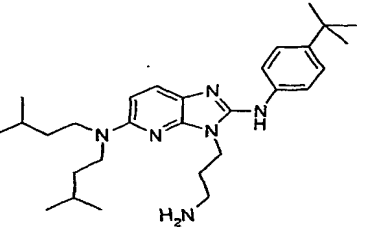
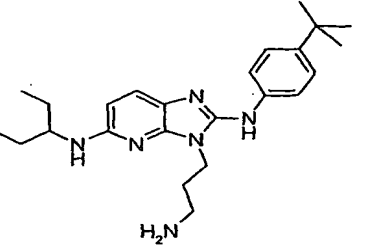
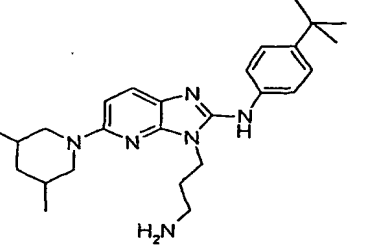
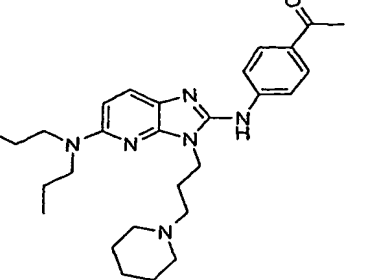
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
97		457,1	7,8
98		469,1	7,8
99		507,3	9,1
100		523,3	9,3
101		537,3	9,5
102		437,2	8,4

- 74 -

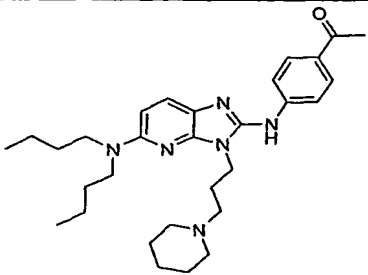
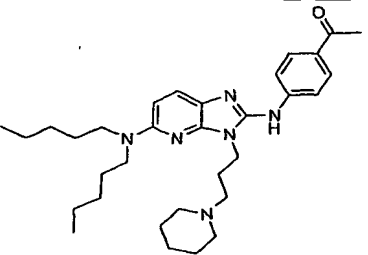
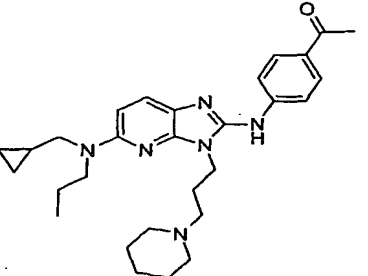
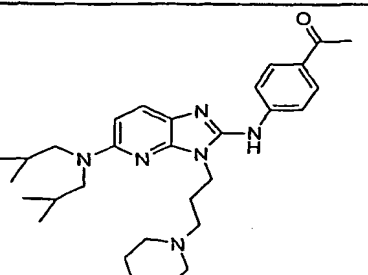
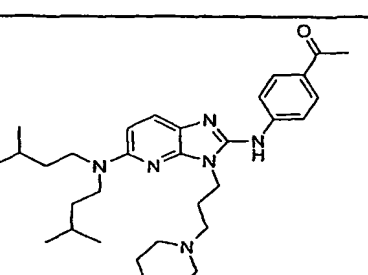
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
103		451,3	8,6
104		453,3	8,6
105		467,3	8,8
106		452,3	8,0
107		425,2	7,9
108		453,3	8,2

- 75 -

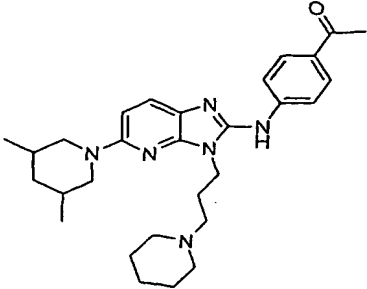
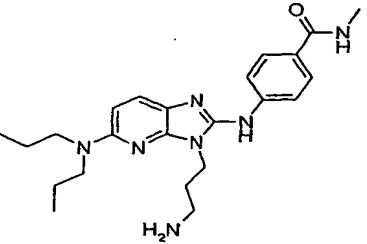
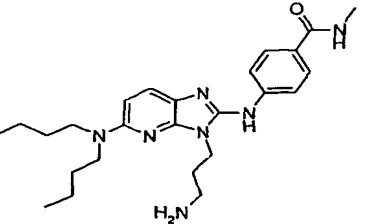
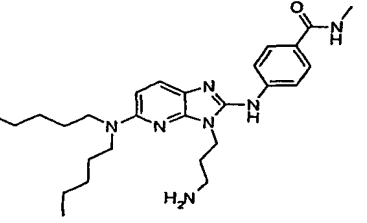
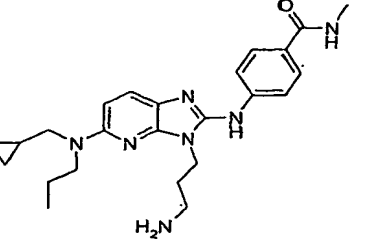
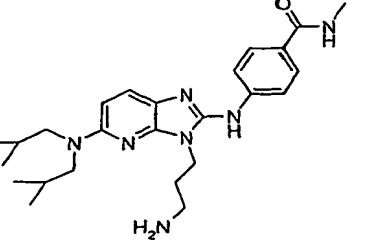
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
109		481,3	8,7
110		437,2	7,9
111		481,3	8,6
112		411,2	7,7
113		437,2	8,0
114		423,2	8,3

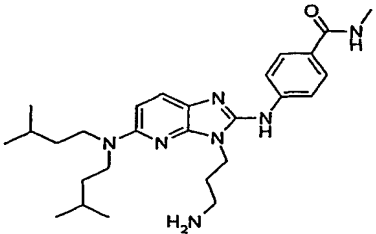
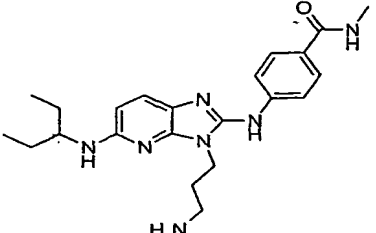
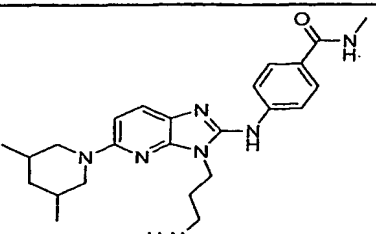
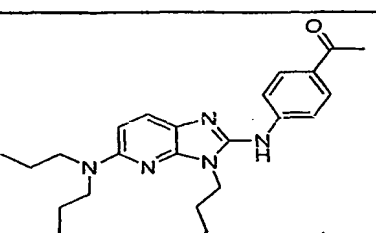
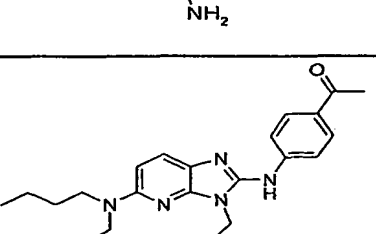
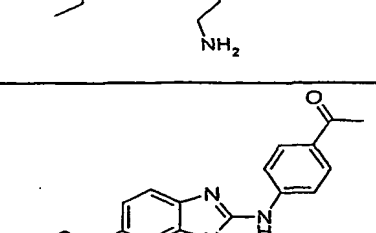
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
115		479,3	9,0
116		435,2	8,3
117		479,3	8,9
118		409,2	8,1
119		435,2	8,3
120		477,2	8,1

- 77 -

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
121		505,2	8,5
122		533,3	9,0
123		489,2	8,1
124		505,3	8,4
125		533,3	8,9

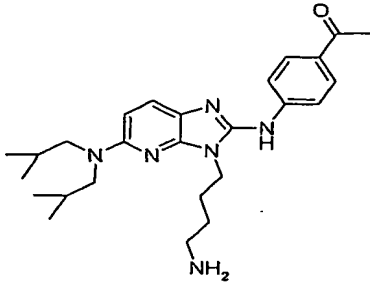
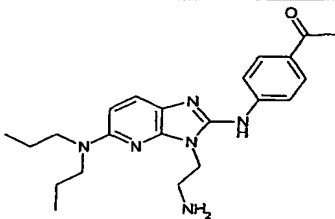
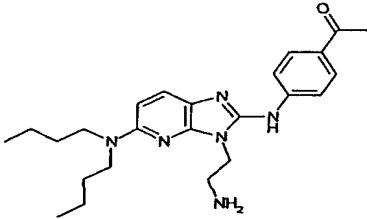
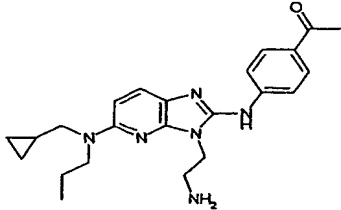
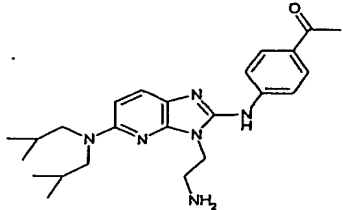
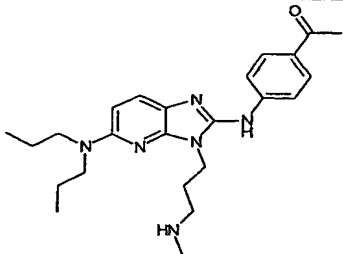
- 78 -

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
126		489,2	8,2
127		424,3	7,6
128		452,3	7,9
129		480,4	8,3
130		436,3	7,6
131		452,3	7,9

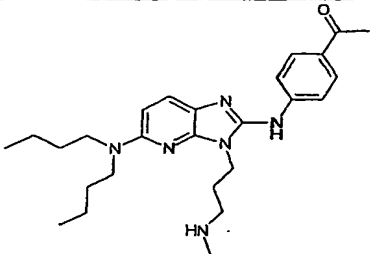
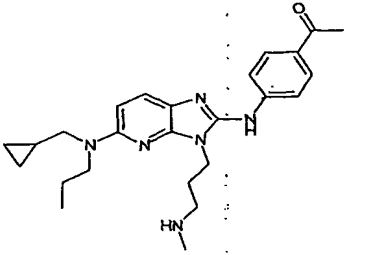
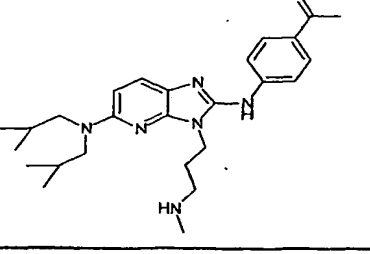
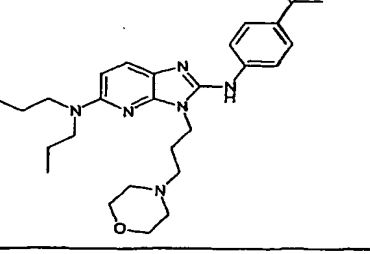
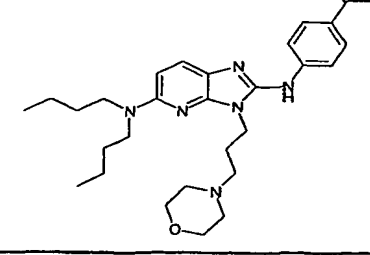
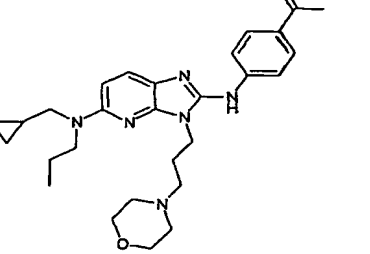
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
132		480,4	8,2
133		410,3	7,4
134		436,3	7,6
135		423,1	7,8
136		451,1	8,2
137		435,1	7,8



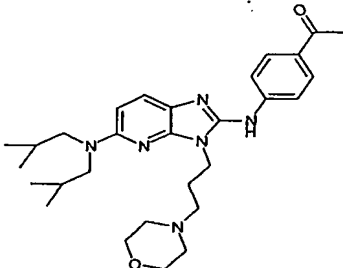
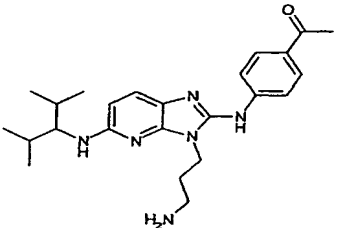
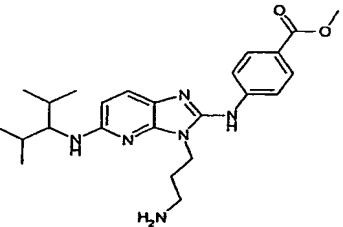
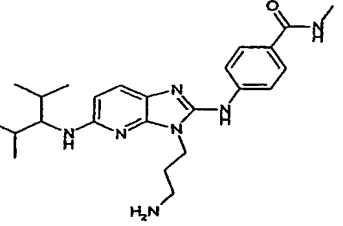
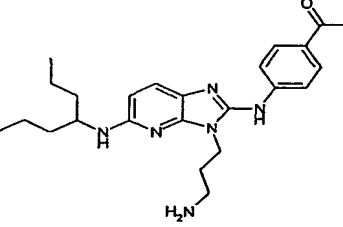
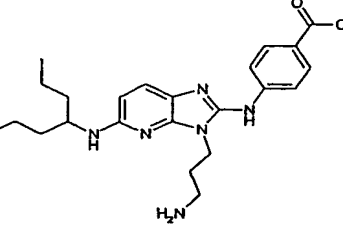
- 80 -

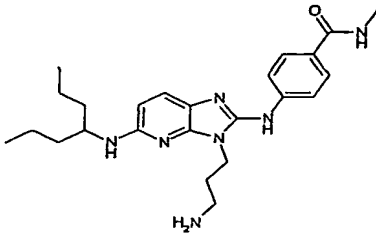
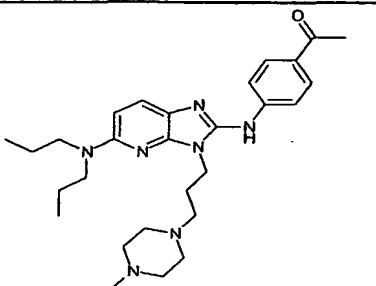
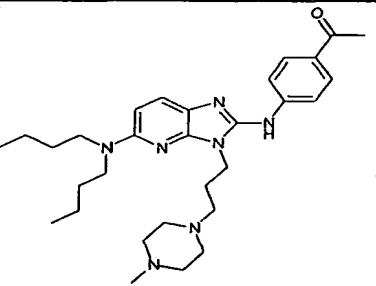
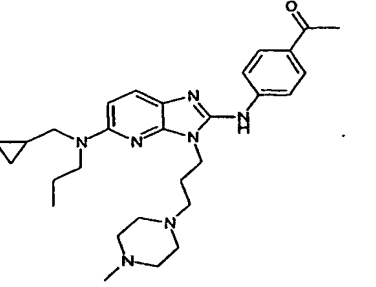
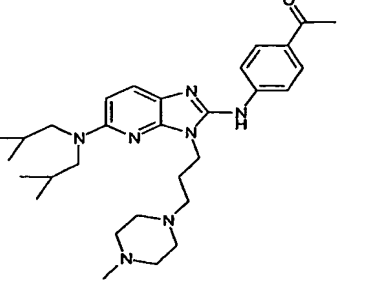
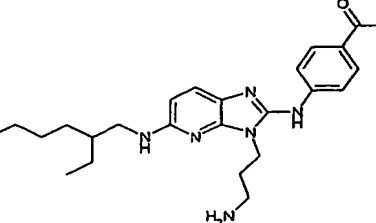
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
138		451,2	8,1
139		395,0	7,9
140		423,0	8,3
141		407,0	7,9
142		423,0	8,3
143		423,2	7,9

- 81 -

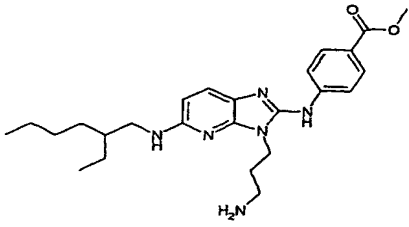
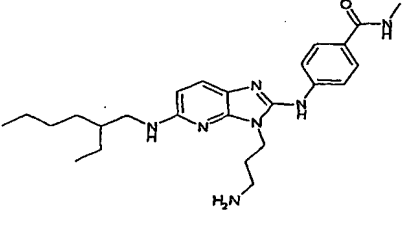
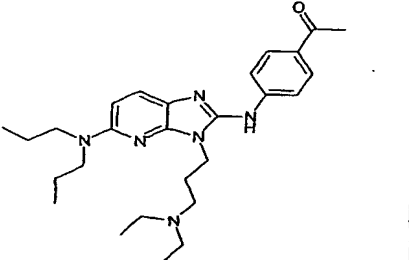
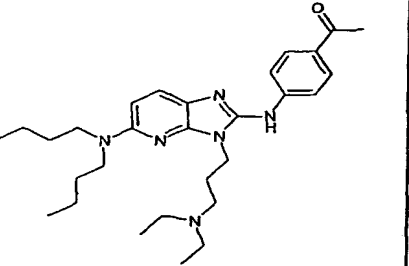
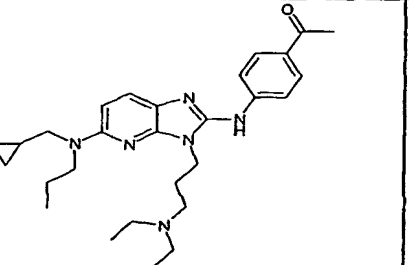
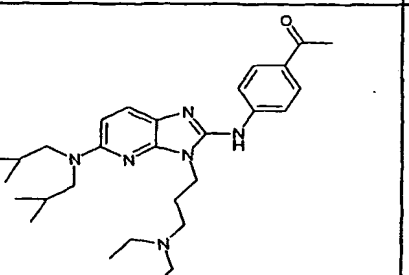
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
144		451,2	8,3
145		435,2	7,9
146		451,3	8,2
147		479,2	8,0
148		507,3	8,4
149		491,3	8,0

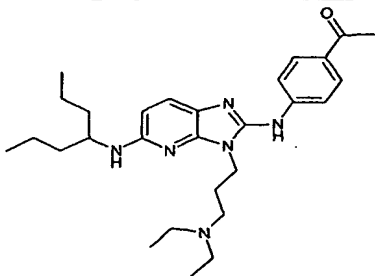
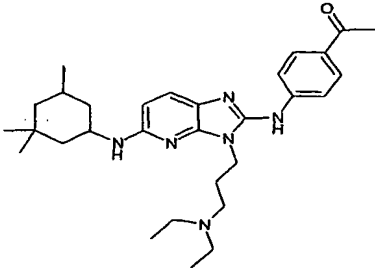
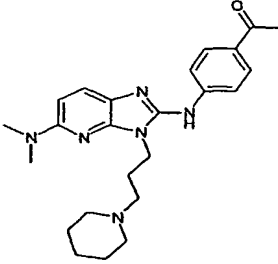
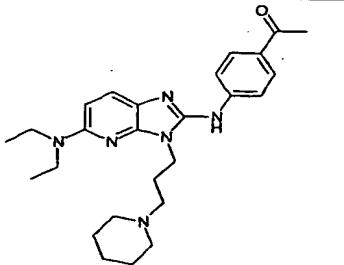
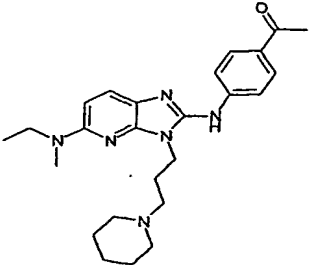
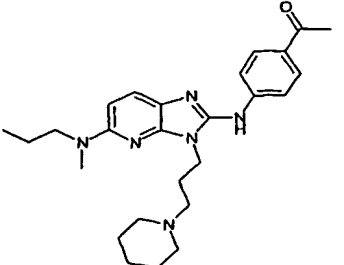
- 82 -

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
150		507,3	8,4
151		423,3	7,3
152		439,3	7,4
153		438,3	7,2
154		423,2	7,4
155		439,3	7,5

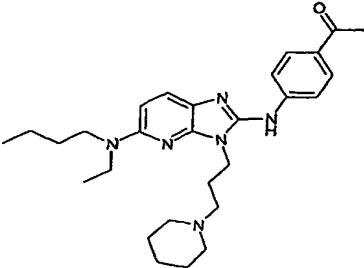
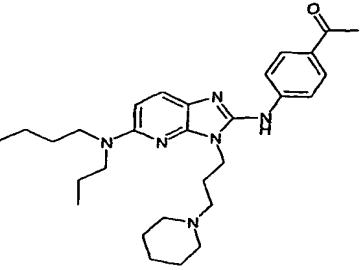
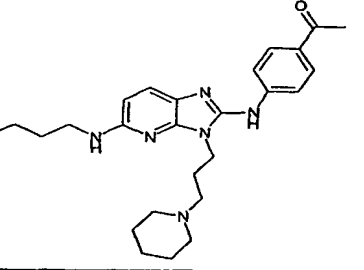
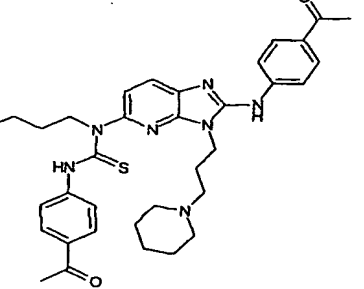
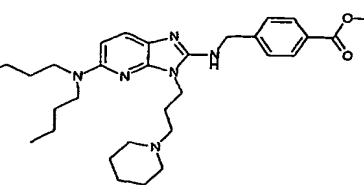
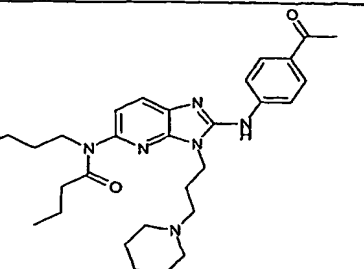
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
156		438,3	7,2
157		492,4	7,3
158		520,4	7,6
159		504,4	7,3
160		520,4	7,6
161		437,3	8,3

- 84 -

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
162		453,3	8,4
163		452,3	8,0
164		465,3	8,0
165		493,4	8,5
166		477,3	8,1
167		493,4	8,4

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
168		479,4	8,2
169		505,4	8,4
170		421,3	7,4
171		449,4	7,6
172		435,3	7,5
173		449,4	7,7

- 86 -

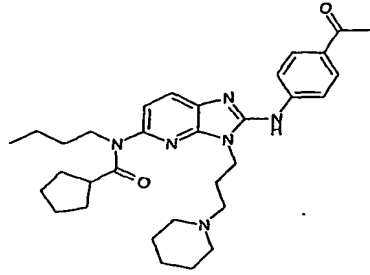
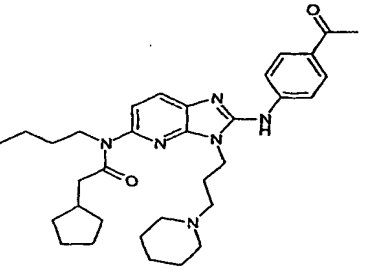
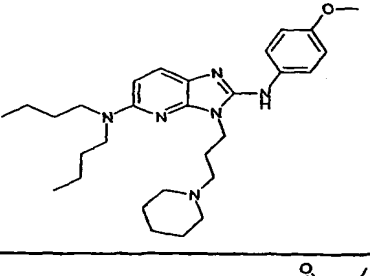
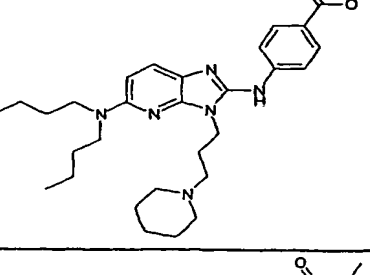
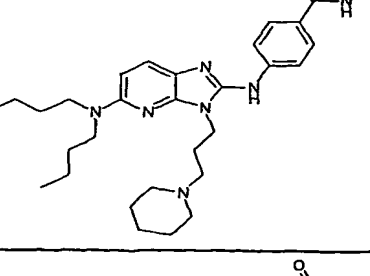
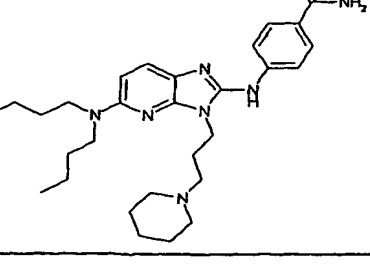
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
174		477,4	8,0
175		491,4	8,3
176		449,4	7,6
177		626,4	8,8
178		535,4	8,4
179		519,4	8,8

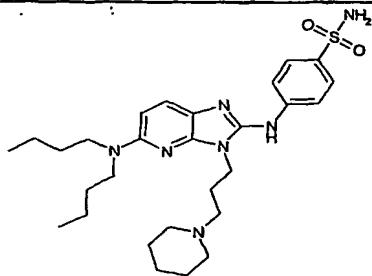
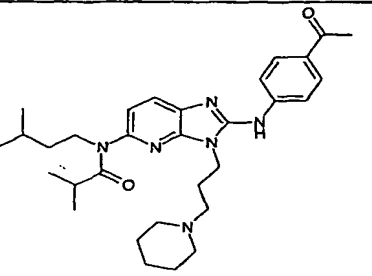
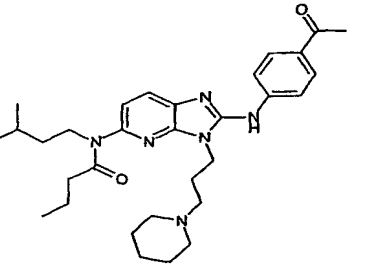
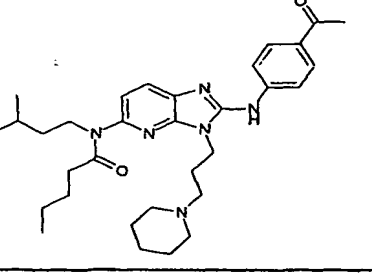
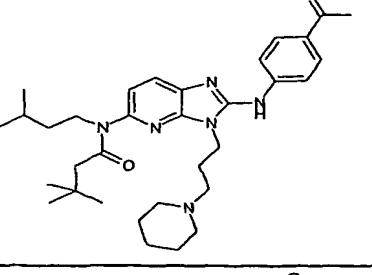
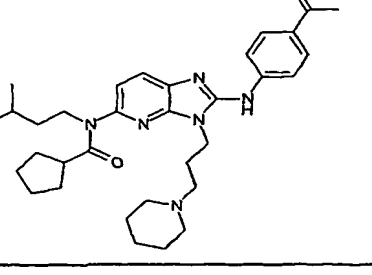
- 87 -

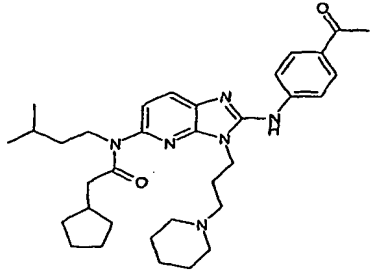
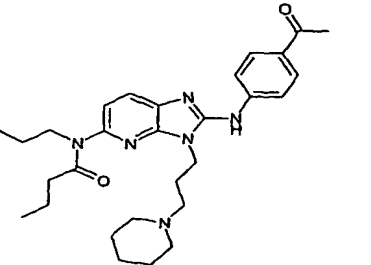
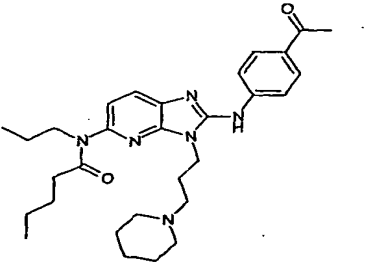
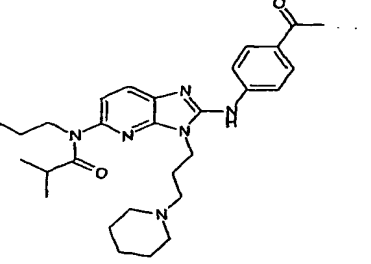
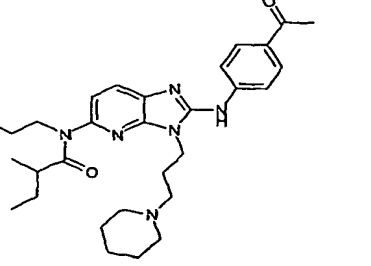
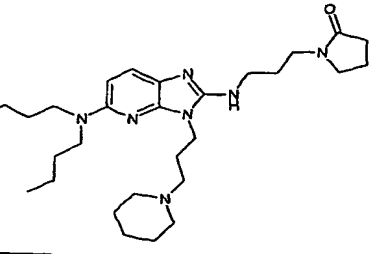
Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
180		505,3	8,6
181		445,4	8,4
182		533,3	8,9
183		547,4	9,1
184		517,3	8,5
185		531,3	8,7



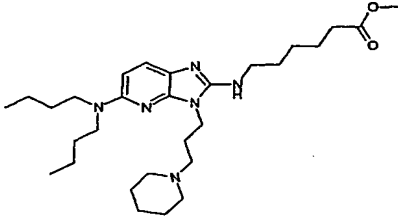
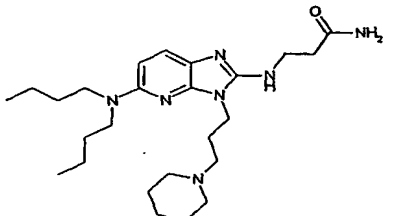
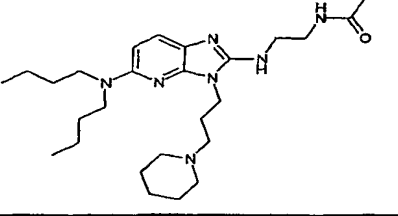
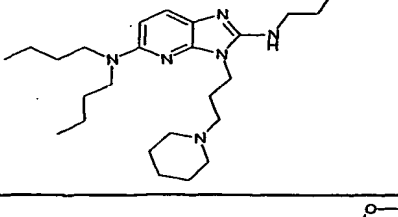
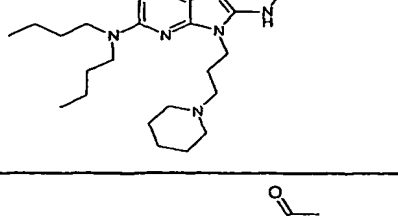
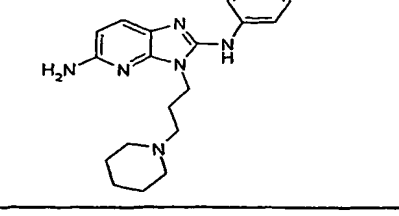
- 88 -

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
186		545,3	8,9
187		559,4	9,1
188		493,4	8,7
189		521,4	8,8
190		520,4	8,4
191		506,4	8,4

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
192		542,3	8,6
193		533,3	8,9
194		533,3	8,9
195		547,3	9,1
196		561,4	9,4
197		559,4	9,2

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
198		573,4	9,4
199		505,3	8,4
200		519,3	8,7
201		505,3	8,4
202		519,3	8,6
203		512,4	8,6

- 91 -

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
204		515,4	8,8
205		458,3	8,4
206		472,4	8,5
207		473,4	8,2
208		487,4	8,3
209		393,2	7,2

- 92 -

Exemples	Structures moléculaires	[M+H] <sup>+</sup>	tr (min)
210		491,6	8,1
211		491,6	8,1

### Etude pharmacologique

L'affinité des composés de la présente invention pour les différents sous-types de récepteurs des mélanocortines a été mesurée selon les procédures analogues à celles décrites ci-après pour les récepteurs MC4.

#### *Etude de l'affinité des composés pour les récepteurs MC4 des mélanocortines :*

L'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs MC4 est déterminée par la mesure de l'inhibition de la liaison de la [ $^{125}$ I]-[Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]- $\alpha$ -MSH à des préparations membranaires de cellules CHO-K1 transfectées.

Les cellules CHO-K1 exprimant de façon stable les récepteurs MC4 humains sont cultivées dans un milieu RPMI 1640 contenant 10 % de sérum fœtal de veau, 2 mM de glutamine, 100 U/ml de pénicilline, 0,1 mg/ml de streptomycine et 0,5 mg/ml de G418. Les cellules sont collectées avec 0,5 mM d'EDTA et centrifugées à 500 g pendant 5 min à 4° C. Le culot est re-suspendu dans un milieu salin avec tampon phosphate (PBS) et centrifugé à 500 g pendant 5 min à 4° C. Le culot est re-suspendu dans un milieu tampon Tris 50 mM à pH 7,4 et centrifugé à 500 g pendant 5 min à 4° C. Les cellules sont lysées par sonication et centrifugées à 39 000 g pendant 10 min à 4° C. Le culot est re-suspendu dans le milieu tampon Tris 50 mM à pH 7,4 et centrifugé à 50 000 g pendant 10 min à 4° C. Les membranes obtenues dans ce dernier culot sont stockées à -80° C.

La mesure de l'inhibition compétitive de la liaison de la [ $^{125}$ I]-[Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]- $\alpha$ -MSH sur les récepteurs MC4 est effectuée en duplicats à l'aide de plaques en polypropylène de 96 puits. Les membranes cellulaires (50  $\mu$ g de protéines/puits) sont incubées avec la [ $^{125}$ I]-[Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]- $\alpha$ -MSH (0,5 nM) pendant 90 min à 37° C dans un milieu tampon Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, comprenant 0,2 % d'albumine bovine de sérum (BSA), 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, et 0,1 mg/ml de bacitracine.

La [ $^{125}$ I]-[Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]- $\alpha$ -MSH liée est séparée de la [ $^{125}$ I]-[Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>]- $\alpha$ -MSH libre par filtration à travers des plaques de filtres en fibre de verre GF/C (Unifilter, Packard) pré-imprégné avec 0,1 % de polyéthylèneimine (P.E.I.), en utilisant un Filtermate 196

(Packard). Les filtres sont lavés avec du tampon Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 à 0-4° C et la radioactivité présente est déterminée à l'aide d'un compteur (Packard Top Count).

La liaison spécifique est obtenue en soustrayant la liaison non spécifique (déterminée en présence de 0,1  $\mu$ M de Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>- $\alpha$ -MSH) de la liaison totale. Les données sont analysées par régression non-linéaire assistée par ordinateur (MDL) et les valeurs des constantes d'inhibition (K<sub>i</sub>) sont déterminées.

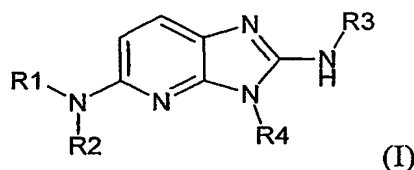
L'activité agoniste ou antagoniste des récepteurs MC4 des composés de la présente invention a été déterminée en mesurant la production d'AMP cyclique par les cellules CHO-K1 transfectées par le récepteur MC4.

*Mesure de la production d'AMP cyclique intracellulaire via les récepteurs MC4 :*

Les cellules CHO-K1 exprimant les récepteurs MC4 des mélanocortines sont cultivées dans des plaques à 384 puits dans un milieu RPMI 1640 avec 10 % de sérum foetal de veau et 0,5 mg/ml de G418. Les cellules sont lavées 2 fois avec 50  $\mu$ l de milieu RPMI comprenant 0,2 % BSA et 0,5 mM de 3-isobutyl-1-méthylxanthine (IBMX).

Pour mesurer l'effet agoniste d'un composé, les cellules sont incubées pendant 5 min à 37° C en présence de 0,5 mM d'IBMX, puis la stimulation de la production d'AMP cyclique est obtenue en ajoutant le composé à des concentrations comprises entre 1 pM et 10  $\mu$ M en duplicats pendant 20 min à 37° C. L'effet antagoniste d'un composé est mesuré par l'addition simultanée de Nle<sup>4</sup>, D-Phe<sup>7</sup>- $\alpha$ -MSH à des concentrations comprises entre 1 pM et 10  $\mu$ M, en présence du composé à tester, à des concentrations comprises entre 0,1 nM et 10  $\mu$ M en duplicats pendant 20 min à 37° C.

Le milieu réactionnel est éliminé et 80  $\mu$ l de tampon de lyse sont ajoutés. Le taux d'AMP cyclique intracellulaire est mesuré par un test de compétition avec de l'AMP cyclique fluorescent (CatchPoint, Molecular Devices).

**REVENDICATIONS****1. Composé de formule générale (I)**

sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ; un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle éventuellement substitué par hydroxy ; (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkényle ; un bicycloalkyle ; ou un radical de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X<sub>1</sub> ou -X-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X'<sub>1</sub> ;

X représente -C(O)- ou -C(S)-NH- ;

X<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, adamantyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

les radicaux (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-V<sub>1</sub>-Y<sub>1</sub>, halo, nitro et cyano ;

V<sub>1</sub> représente -O-, -S- ou une liaison covalente ;

Y<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, ou aryle ;

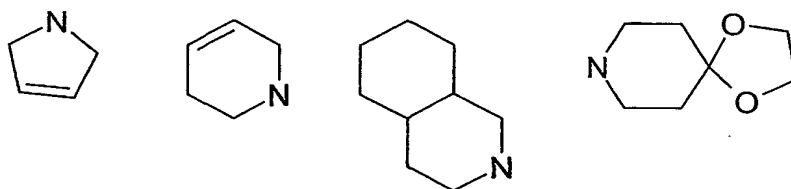
n et n' représentent un entier de 0 à 6 et n<sub>1</sub> un entier de 0 à 2 (étant entendu que lorsque n est égal à 0, alors X<sub>1</sub> ne représente pas le radical alkoxy) ;

X'<sub>1</sub> représente l'atome d'hydrogène, un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis



parmi : halo, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl-carbonyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, et (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy-carbonyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A, -C(O)-NV<sub>1</sub>'Y<sub>1</sub>', et hétérocycloalkyle ; ou bien R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble un radical de formule :



V<sub>1</sub>' et Y<sub>1</sub>' représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

A représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, et (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

n" représente un entier de 0 à 2 ;

R<sub>3</sub> représente -Z<sub>3</sub>, -C(R<sub>Z3</sub>)(R'<sub>Z3</sub>)-Z<sub>3</sub>, -C(R<sub>Z3</sub>)(R'<sub>Z3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Z<sub>3</sub> ou -C(O)-Z'<sub>3</sub> ;

R<sub>Z3</sub> et R'<sub>Z3</sub> représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

Z<sub>3</sub> représente Z<sub>3a</sub>, Z<sub>3b</sub>, Z<sub>3c</sub>, Z<sub>3d</sub>, ou Z<sub>3e</sub> ;

Z<sub>3a</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)alkényle ;

Z<sub>3b</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylthio, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino ou di((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl)amino ;

Z<sub>3c</sub> représente un radical aryle ou hétéroaryle ;

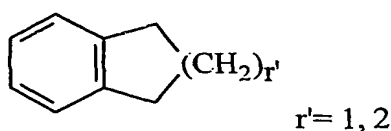
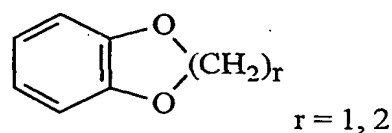
les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, cyano, nitro, azido, oxy ou  $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$  ;

$V_3$  représente  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-O(CO)-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-NR'_3-SO_2-$ ,  $-NR'_3-$ ,  $-NR'_3-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR'_3-$ ,  $-NH-C(O)-NR'_3-$  ou une liaison covalente ;

$Y_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro,  $(C_1-C_6)$ alkyle et  $(C_1-C_6)$ alkoxy ; ou un radical aryl- $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro,  $(C_1-C_6)$ alkyle et  $(C_1-C_6)$ alkoxy ;

$Z_{3d}$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkoxy-carbonyle, amino-carbonyle,  $(C_1-C_6)$ alkylamino-carbonyle, di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino-carbonyle ;

$Z_{3e}$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyl- $C(O)-NH-$ ,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou un radical de formule



les radicaux  $(C_3-C_7)$  cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux oxy ou  $(C_1-C_6)$ alkyle identiques ou différents,

$Z'_3$  représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et  $-(CH_2)_p-V'_3-Y'_3$  ;

$V'_3$  représente  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-C(O)-NR'_3-$ ,  $-NR'_3-C(O)-$ ,  $-NH-C(O)-NR'_3$  ou une liaison covalente ;

$Y'_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

$R'_3$  représente l'atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ou  $(C_1-C_6)$ alkoxy ;

$p$ ,  $p'$  et  $p''$  représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R'_4$

$R'_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_{s'}-Z_4$  ;

$Z_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle ;  $(C_2-C_6)$ alkényle ;  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants  $(C_1-C_6)$ alkyle identiques ou différents ; cyclohexène ; hétéroaryle ; aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_{s''}-V_4-Y_4$ , halo et nitro ;

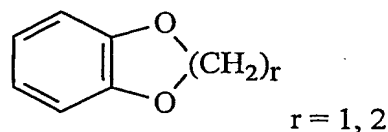
$V_4$  représente  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-C(O)-$ ,  $-NV_4'$  ou une liaison covalente ;

$Y_4$  représente un atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

$V_4'$  représente un atome d'hydrogène ou un  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

$s''$  représente un entier de 0 à 4 ;

ou bien  $Z_4$  représente un radical de formule



$s$  et  $s'$  représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que

$R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_8)$ alkyle, un bicycloalkyle ou un radical de formule  $-(CH_2)_n-X_1$  ou  $-X-(CH_2)_n-X'_1$  ;

$X$  représente  $-C(O)-$  ou  $-C(S)-NH-$  ;

$X_1$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkoxy,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle éventuellement substitué par un  $(C_1-C_6)$ alkyle, ou hétéroaryle ;

$X'_1$  représente l'atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents,  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ou aryle éventuellement substitué par un  $(C_1-C_6)$ alkyl-carbonyle ;

ou bien  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi :  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_1-C_6)$ alkoxy-carbonyle et  $-(CH_2)_n-A$  ;

$A$  représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo et  $(C_1-C_6)$ alkyle ;

$n$  représente un entier de 0 à 1 ;

$R_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-R'_4$

$R'_4$  représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou un radical de formule  $-NW_4W'_4$

$W_4$  représente l'atome d'hydrogène ou  $(C_1-C_8)$ alkyle ;

$W'_4$  représente un radical de formule  $-(CH_2)_s-Z_4$  ;

$Z_4$  représente l'atome d'hydrogène,  $(C_1-C_8)$ alkyle ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi :  $-(CH_2)_s-V_4-Y_4$  ;

$V_4$  représente  $-O-$  ;

$Y_4$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

$s''$  représente un entier de 0 à 4 ;

$s$  et  $s'$  représentent, indépendamment, un entier de 1 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

3. Composé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il comporte au moins une des caractéristiques suivantes :

- le radical cycloalkyle est choisi parmi cyclopropyle, cyclobutyle et cyclohexyle ;
- le radical bicycloalkyle est le bicyclo[2,2,1]heptane ;
- l'hétérobicycloalkyle est le 7-aza-bicyclo[2,2,1]heptane ;
- le radical aryle est le radical phényle ;
- le radical hétéroaryle est le radical furyle ;
- l'hétérocycloalkyle est choisi parmi pipéridine, morpholine et pipérazine ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

4. Composé selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisé en ce que

$R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical  $(C_1-C_8)$ alkyle ou un radical de formule  $-(CH_2)_n-X_1$  ou  $-X-(CH_2)_{n'}-X'_1$  ;

$X$  représente  $-C(O)-$  ;

$X_1$  représente un radical  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ;

$X'_1$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_3-C_7)$ cycloalkyle ;

$n$  représente 0 ou 1 ;  $n'$  représente un entier de 0 à 5 ;

ou bien  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle identiques ou différents ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

5. Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le radical (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle que représentent X<sub>1</sub> et X'<sub>1</sub> est choisi parmi cyclopropyle, cyclobutyle et cyclohexyle ; et l'hétérocycloalkyle que forment ensemble R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, est le cycle pipéridine ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

6. Composé selon l'une des revendications 1 à 2 et 4 à 5, caractérisé en ce que

R<sub>4</sub> représente un radical de formule-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-R'<sub>4</sub>

R'<sub>4</sub> représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; ou un radical de formule -NW<sub>4</sub>W'<sub>4</sub>

W<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène ou (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle ;

W'<sub>4</sub> représente un radical de formule -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-Z<sub>4</sub> ;

Z<sub>4</sub> représente l'atome d'hydrogène ou (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle ;

s et s' représentent, indépendamment, un entier de 2 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

7. Composé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'hétérocycloalkyle que représente R'<sub>4</sub> est choisi parmi : pipéridine et morpholine ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

8. Composé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que R<sub>3</sub> représente -C(O)—Z'<sub>3</sub>

Z'<sub>3</sub> représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi halo et -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-V'<sub>3</sub>-Y'<sub>3</sub> ;

V'<sub>3</sub> représente -O- ou une liaison covalente ;

Y'<sub>3</sub> représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

$p''$  représente un entier de 0 à 2 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

9. Composé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que  $R_3$  représente  $-Z_3$ ,  $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3$  ou  $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_3$  ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

10. Composé selon la revendication 9, caractérisé en ce que  $R_3$  représente  $-Z_3$  et  $Z_3$  représente  $Z_{3b}$ ,  $Z_{3c}$  ou  $Z_{3e}$  ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

11. Composé selon la revendication 10, caractérisé en ce que  $Z_3$  représente  $Z_{3c}$  et  $Z_{3c}$  représentent un radical aryle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

12. Composé selon la revendication 11, caractérisé en ce que  $Z_{3c}$  représente un radical phényle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro ou  $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$  ;

$V_3$  représente  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-NR'_3-C(O)-$ ,  $-C(O)-NR'_3-$  ou une liaison covalente ;

$R'_3$  représente l'atome d'hydrogène ;

$Y_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

13. Composé selon la revendication 11, caractérisé en ce que  $Z_{3c}$  représente un radical phényle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents de formule  $-(CH_2)_p-V_3-Y_3$  ;

$V_3$  représente  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-O-$  ou  $-C(O)-NR'_3-$  ;

$R'_3$  représente l'atome d'hydrogène ;

$Y_3$  représente l'atome d'hydrogène ou un radical  $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

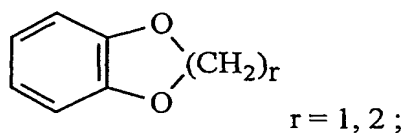
14. Composé selon la revendication 9, caractérisé en ce que  $R_3$  représente  $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3$  et  $Z_3$  représente  $Z_{3d}$  ou  $Z_{3e}$  ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

15. Composé selon la revendication 9, caractérisé en ce que  $R_3$  représente  $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_3$  et  $Z_3$  représente  $Z_{3c}$ ,  $Z_{3d}$  ou  $Z_{3e}$  ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

16. Composé selon la revendication 15, caractérisé en ce que  $Z_3$  représente  $Z_{3d}$  ou  $Z_{3e}$  ;

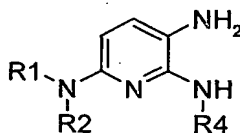
$Z_{3d}$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkoxy-carbonyle ou amino-carbonyle ;

$Z_{3e}$  représente un radical  $(C_1-C_6)$ alkyl-C(O)-NH-, hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par un radical oxy, ou un radical de formule



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

17. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que l'on traite le composé de formule générale :



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  ont la signification indiquée dans la revendication 1, par un isothiocyanate de formule générale  $R_3N=C=S$  dans lequel  $R_3$  a la signification indiquée dans la revendication 1, en présence d'un agent de couplage ou d'oxyde de mercure (II) jaune en présence de soufre, pendant une durée de 3 à 48 heures, dans un solvant protique ou aprotique, à une température de 50 à 80° C.

18. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principe actif, au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 16, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.



19. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 16, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres pondéraux, des troubles mentaux, de la douleur, des désordres de l'activité sexuelle.

20. Utilisation d'un composé selon la revendication 19, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres pondéraux tels que l'obésité, la cachexie et plus particulièrement la cachexie des pathologies cancéreuses, cachexie du sida, cachexie de la personne âgée, cachexie cardiaque, cachexie rénale, cachexie de l'arthrite rhumatoïde, et l'anorexie.

21. Utilisation d'un composé selon la revendication 19, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des troubles mentaux tels que l'anxiété et la dépression.

22. Utilisation d'un composé selon la revendication 19, pour la préparation d'un médicament pour le traitement de la douleur et plus particulièrement la douleur neuropathique.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR2004/000785

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 A61K31/4188 A61K31/4353

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/060879 A (BADIA MICHAEL ; STAMOS DEAN (US); VERTEX PHARMA (US); CHARIFSON PAU) 8 August 2002 (2002-08-08) page 22; example 99 claim 1	1-22
A	US 6 350 760 B1 (PATCHETT ARTHUR A ET AL) 26 February 2002 (2002-02-26) column 4, lines 30-62 claim 1	1-22
A	WO 01/91752 A (YE ZHIXIONG ; MERCK & CO INC (US); NARGUND RAVI P (US); BAKSHI RAMA) 6 December 2001 (2001-12-06) page 1, lines 10-15 claim 1	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 August 2004

Date of mailing of the international search report

06/09/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/FR2004/000785

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02060879	A	08-08-2002	CA 2433197 A1	08-08-2002
			CN 1481368 T	10-03-2004
			EP 1341769 A2	10-09-2003
			HU 0303494 A2	28-01-2004
			JP 2004518684 T	24-06-2004
			NO 20032668 A	12-06-2003
			WO 02060879 A2	08-08-2002
			US 2003119868 A1	26-06-2003
			US 2004043989 A1	04-03-2004
US 6350760	B1	26-02-2002	US 2002137664 A1	26-09-2002
			AU 766191 B2	09-10-2003
			AU 5306800 A	28-12-2000
			CA 2377369 A1	14-12-2000
			EP 1187614 A1	20-03-2002
			JP 2003505435 T	12-02-2003
			WO 0074679 A1	14-12-2000
WO 0191752	A	06-12-2001	AU 6497701 A	11-12-2001
			CA 2410597 A1	06-12-2001
			EP 1289526 A1	12-03-2003
			JP 2003534377 T	18-11-2003
			WO 0191752 A1	06-12-2001
			US 2002004512 A1	10-01-2002

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR2004/000785

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D471/04 A61K31/4188 A61K31/4353

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 02/060879 A (BADIA MICHAEL ; STAMOS DEAN (US); VERTEX PHARMA (US); CHARIFSON PAU) 8 août 2002 (2002-08-08) page 22; exemple 99 revendication 1	1-22
A	US 6 350 760 B1 (PATCHETT ARTHUR A ET AL) 26 février 2002 (2002-02-26) colonne 4, ligne 30-62 revendication 1	1-22
A	WO 01/91752 A (YE ZHIXIONG ; MERCK & CO INC (US); NARGUND RAVI P (US); BAKSHI RAMA) 6 décembre 2001 (2001-12-06) page 1, ligne 10-15 revendication 1	1-22

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

24 août 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/09/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Samsam Bakhtiary, M

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements :

membres de familles de brevets

PCT/FR2004/000785

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02060879	A	08-08-2002	CA 2433197 A1	08-08-2002
			CN 1481368 T	10-03-2004
			EP 1341769 A2	10-09-2003
			HU 0303494 A2	28-01-2004
			JP 2004518684 T	24-06-2004
			NO 20032668 A	12-06-2003
			WO 02060879 A2	08-08-2002
			US 2003119868 A1	26-06-2003
			US 2004043989 A1	04-03-2004
US 6350760	B1	26-02-2002	US 2002137664 A1	26-09-2002
			AU 766191 B2	09-10-2003
			AU 5306800 A	28-12-2000
			CA 2377369 A1	14-12-2000
			EP 1187614 A1	20-03-2002
			JP 2003505435 T	12-02-2003
			WO 0074679 A1	14-12-2000
WO 0191752	A	06-12-2001	AU 6497701 A	11-12-2001
			CA 2410597 A1	06-12-2001
			EP 1289526 A1	12-03-2003
			JP 2003534377 T	18-11-2003
			WO 0191752 A1	06-12-2001
			US 2002004512 A1	10-01-2002